BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ

DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES
DE L'OUEST AFRICAIN ET DE MADAGASCAR

SÉANCE DU 11 MARS 1936

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD, PRÉSIDENT

NÉCROLOGIE

PIERRE ACHALME

PIERRE JEAN ACHALME est né à Riom (Puy-de-Dôme) en 1866. Il commença ses études de médecine à Clermont-Ferrand où il fut deux fois lauréat de l'Ecole de Médecine et obtint le titre de prosecteur. Il devint ensuite à Paris externe puis, en 1888, interne des hôpitaux. Dès cette époque il s'adonne à la microbiologie et fréquente assidûment le laboratoire de DUCLAUX, à l'Institut Pasteur. Il se fait bientôt remarquer par un beau mémoire sur l'Erysipèle et les variations de virulence du streptocoque, pour lequel il obtint au concours des prix de l'Internat une médaille d'argent.

Docteur en 1892, puis Chef du laboratoire clinique à l'hôpital de la Pitié, il consacra en 1897 une étude bactériologique très documentée au microbe du rhumatisme articulaire, qu'il fait connaître.

En 1906, P. ACHALME est nommé Directeur du Laboratoire colonial du Muséum, dépendant de l'Ecole des Hautes-Etudes. Il groupe autour de lui des collaborateurs divers qui s'efforcent, dans les domaines respectifs de la Zoologie parasitaire, de la Botanique et de la Géologie, de développer l'action coloniale française. Il

publie à ce sujet différentes études, notamment sur l'utilisation des vaccins secs aux colonies et, en 1910, dans le *Traité d'hygiène* de Brouardel et Mosny, une série d'articles consacrés aux microbes commensaux et saprophytes, aux maladies animales transmissibles à l'homme et aux maladies spécifiques, parmi lesquelles une large place est faite aux affections tropicales.

Mais, depuis 1900, P. Achalme s'était plus particulièrement orienté vers les recherches physico-chimiques appliquées à la biologie. En 1913 il fit paraître un important ouvrage : *Electronique et Biologie* consacré plus spécialement aux conditions diverses de production de l'énergie par la matière vivante, et plus spécialement aux phénomènes colloïdaux, diastasiques et catalytiques. Dans ce traité, où se révèle une érudition considérable et qui contient une abondante bibliographie, l'auteur a émis plusieurs théories originales, étayées par des faits d'expérimentation, notamment sur la nature des diastases, la catalyse, l'influence de la viscosité, etc... Il a été amené à des conceptions personnelles sur la structure de la matière et, à partir de 1921, il s'est efforcé, dans une série d'ouvrages consacrés aux *Edifices physico-chimiques*, de développer ses conceptions en reliant aux phénomènes biologiques les phénomènes physiques et chimiques.

Ces publications, servies par une illustration claire, révèlent une multiplicité de vues ingénieuses, dont certaines peuvent être qualifiées de prophétiques. Elles traduisent un impressionnant labeur que la mort est malheureusement venue suspendre en pleine activité.

P. Achalme était officier de la Légion d'Honneur. Il était membre fondateur de notre Société.

Nous nous inclinons respectueusement devant la douleur des siens, dont nous partageons les regrets.

Charles NICOLLE

Une puissante personnalité de la Médecine expérimentale vient de disparaître, un esprit d'une rare culture et d'un grand caractère : Charles Nicolle. La Science française perd en lui un de ses plus vivants animateurs et notre Société l'un de ses membres d'Honneur les plus qualifiés et les plus éminents.

Ch. Nicolle est né à Rouen, en 1866, d'un père médecin. Il nous a laissé, dans une plaquette récemment consacrée par lui à la mémoire de son frère Maurice, son aîné de quelques années, un

captivant récit de cette enfance studieuse où la monotonie de la vie de province ne se trouvait guère éclairée que par les heures de classe au Lycée Corneille : « Dès que nous sortions de nos classes, « l'ennui, le féroce ennui provincial, le véritable ennui nous prenait « aux tempes. C'est un rude avocat de travail. Nous en sommes « les fils spirituels ».

Après avoir commencé ses études médicales à Rouen, Ch. Nicolle vient à Paris préparer le concours d'Internat. Il y retrouve son frère Maurice et noue des relations avec des personnalités diverses du monde littéraire, artistique et médical. Léon Daudet, G. Duhamel compteront parmi ses fidèles. Faut-il s'étonner qu'en marge de ses aptitudes scientifiques se soient ainsi développés chez Ch. Nicolle l'esprit littéraire et ce goût d'écrire dont il n'a cessé de témoigner, servi à la fois par une puissance étonnante de travail et par un sens aigu de l'expression topique et saisissante.

Reçu d'emblée à l'Internat en 1899, la formation médicale l'accapare pleinement au cours de ses premières années. Mais il ne tardera pas à subir l'influence des idées Pastoriennes. Les leçons de Roux, de Metchnikoff, le conquièrent à la Bactériologie. Il rêve de fonder à Rouen un centre de recherches, mais sans succès. En janvier 1903, il vient à Tunis courir, selon son expression, l'aventure africaine, et cette aventure va le servir étrangement.

Il s'installe à cet Institut Pasteur de la Régence que Loir avait fondé en 1900 et qu'il trouve « plus que modeste ». Il s'attachera dès lors à le développer moralement et matériellement, au point d'en faire aujourd'hui la pierre angulaire de l'édifice sanitaire tunisien.

Dans cette marche avancée de la Berbérie, il voit se révéler à lui les grandes affections des populations orientales. Le Kala-azar, la récurrente mondiale et surtout le typhus attirent tout d'abord son attention. Ed. Sergent et Foley viennent de déceler le rôle probable du pou de corps dans la transmission du spirochète d'Obermeier. En 1909 Ch. Nicolle, avec Comte et Conseil, démontre expérimentalement que les poux sont aussi responsables de la transmission du typhus.

Avec les mêmes collaborateurs et plus tard avec Blanc, il s'attachera à préciser les conditions de l'infection du pou et de la transmission à l'homme. La piqûre n'est virulente qu'à partir du septième jour qui suit l'absorption du sang des malades. Les crottes du pou sont également infectantes à cette date. Il y a donc multiplication du virus dans le tube intestinal de l'insecte. Dans le même temps, avec Blaizot et Conseil, avec Blanc, plus tard avec Lebailly, il reprendra l'étude des conditions de transmission par le pou du virus récurrent mondial. La transmission ici ne peut se

faire par les piqûres : le virus est embouteillé dans la cavité générale de l'insecte. C'est par l'écrasement sur la peau excoriée, par le grattage ou le contact des doigts souillés avec les muqueuses, que se transmettra l'infection à l'homme.

L'étude du typhus, comme celle des récurrentes, n'a cessé de le préoccuper toute sa vie. Il a porté pour la première fois en 1909 l'étude du typhus exanthématique sur le terrain expérimental en l'inoculant aux singes, puis au cobaye. Ce dernier animal se montre très sensible mais son infection ne peut être révélée cliniquement que par le thermomètre. Certains cobayes n'accusent même pas de tracé thermique. Ils font des infections sans symptômes, des infections *inapparentes* qui peuvent expliquer la conservation de la maladie dans les foyers endémiques. Cette notion des infections inapparentes est une de celles sur lesquelles Ch. Nicolle s'est le plus étendu par la suite. Elle lui a inspiré des vues originales et suggestives qu'il a développées en particulier dans de captivantes publications sur le destin, la vie et la mort des maladies infectieuses. Elle a éclairé aussi ses importantes recherches sur la prévention du typhus.

Avec Ch. Anderson, puis ultérieurement J. Colas-Belcour, Laigret, etc., il a puissamment éclairé, au cours d'un ensemble de travaux fondamentaux, l'étiologie des récurrentes à tiques, précisé le mécanisme jusqu'alors obscur de la transmission qui se fait par les nymphes héréditairement infectées. Il démontre à l'avance l'existence au Maroc de la spirochétose marocaine qu'il reconnaîtra également un peu plus tard en Tunisie avec Laigret, découvre des spirochètes récurrents nouveaux et les étudie, établit formellement la notion du rôle des petits rongeurs sauvages comme réservoir de virus des affections transmises par les tiques des terriers. De toutes ces études est résulté un remaniement profond de nos connaissances sur cet ensemble d'affections.

En dehors de ces travaux fondamentaux il a abordé ou fait étudier dans son Institut des questions multiples qu'il me serait difficile d'énumérer ici dans le détail. Je rappellerai en particulier ses études sur les leishmanioses diverses, la rougeole et sa prévention, sur la grippe, le trachome et les conjonctivites granuleuses, la fièvre ondulante, et, dans ces dernières années avec Laigret, la fièvre jaune.

Ch. Nicolle était associé national de l'Académie de Médecine depuis 1910; cette même année il devint correspondant de l'Académie des Sciences et en 1929 Membre non résident. Il reçut comme sanction particulière de ses importantes découvertes sur le typhus le Prix Osiris en 1927 et en 1928 le Prix Nobel. Il était Commandeur de la Légion d'Honneur.

En 1932, il vint recueillir au Collège de France la succession de d'Arsonval à la Chaire de Médecine. Ce n'était pas, pour lui, renoncer à son Institut tunisien, bien au contraire. Il voulait faire de cet enseignement un moyen d'appel et une direction morale pour les jeunes. Les leçons célèbres qu'il a professées sont toutes empreintes du plus noble enthousiasme pour la cause de la recherche. Il y exprime la satisfaction souveraine de l'effort et de la réussite, en des accents tels que ceux-ci : « Il est beau, au soir de la vie, comparant l'occupation de ses jours avec la banalité, le vide des autres existences, de se dire qu'on laisse après soi quelque chose d'impérissable, que grâce à un effort courageux le rêve qu'on a formé, vécu, s'est immortalisé dans les faits ».

La disparition de cette grande figure sera profondément ressentie. Nulle part elle ne le sera davantage que dans ce centre tunisien auquel l'attachaient des liens si vifs que la mort même n'a pu réussir à les briser.

La Société de Pathologie Exotique s'associe aux regrets des intimes et des disciples de Ch. Nicolle. Elle prie notre collègue P. Nicolle de recevoir pour lui et pour sa famille l'expression de nos condoléances attristées.

Georges VILLAIN

Né à Nogent-sur-Seine en 1888, G. Villain avait fait ses études médicales à Dijon, Lyon et Paris. En 1911 il entra à l'Ecole du Service de Santé militaire de Lyon et fut mobilisé dès l'ouverture des hostilités en 1914. Il servit sur le front français, puis à l'armée d'Orient comme médecin de bataillon et fut blessé en 1917 en Macédoine.

De 1918 à 1920 il sert au Maroc puis est nommé médecin de colonisation en Tunisie. Après un séjour en Chine comme médecin-chef du Chemin de fer du Lung-Haï-Pienlo, puis en France comme hygiéniste en Saône-et-Loire, il est nommé Inspecteur de l'Hygiène en Tunisie. Les services qu'il y rend le font désigner en 1935 comme Chef du Service de l'Assistance et de la Santé publiques.

Georges Villain était Membre titulaire de la Société de Pathologie Exotique depuis 1934. On lui doit des travaux divers sur la pathologie tunisienne, le Typhus, le Kala-azar, la Peste pulmonaire. Mais c'est principalement, dans ces dernières années, à l'étude et à la prophylaxie du Paludisme qu'il s'était ardemment

consacré. Une série d'études sérologiques sur cette affection fut notamment publiée tout dernièrement par lui en collaboration avec R. Dupoux dans notre *Bulletin*, la dernière en date à la séance de février.

G. Villain est mort en pleine activité scientifique et aussi en plein labeur d'organisation sanitaire de la Tunisie. Il disparaît prématurément, alors que ses efforts pour l'assainissement des régions palustres du Protectorat commençaient à porter, grâce à son influence personnelle, à son énergie et à sa valeur professionnelle, des résultats appréciables et appréciés.

Nous nous inclinons respectueusement devant la mémoire de ce collègue dont le souvenir ne laisse que des regrets parmi ceux qui l'ont connu.

ALLOCUTION

E. Brumpt. — Monsieur le Président et cher Collègue,

Permettez-moi de vous dire combien je suis sensible à la remise de la belle médaille que notre Société a eu la délicate pensée de faire frapper pour ses anciens Présidents. Cette médaille me rappellera les nombreuses séances que j'ai eu l'honneur de présider depuis l'année 1932, date à laquelle j'ai succédé à notre savant Collègue Marchoux. Je suis cependant un peu confus d'accepter ce souvenir, que je n'ai qu'en partie mérité, car, si je n'ai jamais manqué de séance de la Société pendant que je résidais à Paris, j'ai été bien souvent obligé de me faire remplacer par notre dévoué vice-Président Bouffard, pendant les voyages que j'ai accomplis au Mexique et aux Etats-Unis, en 1932, et surtout pendant le long voyage que je viens d'effectuer en Extrême-Orient, et dont j'espère vous entretenir en vous projetant quelques-unes des nombreuses photographies documentaires que j'ai prises et que je classe actuellement. Je tiens donc à remercier, tout particulièrement mon vieil ami Bouffard, d'avoir bien voulu, à la séance de janvier dernier, vous transmettre mes vœux de nouvelle année. C'est avec lui et son regretté Collègue des Troupes Coloniales, Chabaneix, que j'ai fait mes premières études de pathologie tropicale, il y a plus de 35 ans, à Djibouti, en 1901, et sa présence à mes côtés, lors de nos séances, me rappelait avec quel enthousiasme nous entreprenions nos premières collaborations scientifiques.

Au cours de mon dernier voyage, j'ai pu constater la grande activité, si méritoire dans les pays tropicaux, de nos Collègues qui

résident en Indochine où j'ai visité les Instituts Pasteur d'Hanoï, de Nha-Trang, de Dalat et de Saïgon. J'ai eu aussi le grand plaisir de visiter, soit avec le docteur Mesnard, soit avec mon ancien élève Jean Canet les plantations industrielles des terres rouges, où les premières mesures antipaludiques ont été recommandées par divers Membres de l'Institut Pasteur : Morin, Mesnard, Robin et leurs collaborateurs, et où la lutte se poursuit aussi méthodiquement que dans les belles et anciennes plantations que j'ai visitées en Malaisie britannique.

J'ai tenu à voir d'autre part, le service extrêmement actif de notre Collègue Montel, où j'ai constaté les excellents résultats qu'il a obtenus dans un certain nombre de cas de lèpre avec le bleu de méthylène employé seul ou parfois associé à l'huile de chaulmoogra.

Dans un autre ordre d'idées, j'ai pu remarquer, au cours de mon voyage en Extrême-Orient, combien les publications de notre Société étaient estimées, en Chine et au Japon en particulier. Aussi, dans le but de resserrer les relations scientifiques entre nous et les savants résidant dans ces pays ainsi qu'en Malaisie et à Ceylan, je crois qu'il serait bon d'augmenter sensiblement le nombre de nos associés et correspondants étrangers car je suis certain que de nombreux savants seraient heureux de se joindre à nous et et de nous faire bénéficier des résultats de leur très intéressant labeur.

En terminant, je tiens à adresser un amical remerciement à tous ceux qui ont facilité ma tâche pendant ma présence au Bureau de la Société, en particulier à notre regretté et si actif Secrétaire Général Marcel Léger, et à ses successeurs MM. Deschiens et Pons, aux Secrétaires des Séances, MM. Colas-Belcour et Galliard, enfin à notre trésorier archiviste, M. Tendron, grâce à la bonne gestion duquel la Société doit son florissant budget.

CORRESPONDANCE

MM. P. Decourt et C. Massias, élus Membres titulaires de notre Société, remercient de leur nomination.

M. H. Ziemann (Allemagne), élu Membre Associé de notre Société, remercie de sa nomination.

COMMUNICATIONS

PRÉSENCE A DAKAR D'UN VIRUS TYPHIQUE MURIN

Par C. DURIEUX

Au cours de 1935, nous avons recherché, sur les Rats du port de Dakar, la présence du virus du Typhus murin dont l'existence a été signalée par G. Blanc et ses collaborateurs (1) à Casablanca qui est en relations maritimes régulières avec Dakar.

Les rats, capturés en juin-juillet, par les soins du Service d'Hygiène, nous ont été apportés vivants. Nos recherches ne portent que sur 47 rats, dont 23 *M. alexandrinus*, 17 *M. decumanus* et 7 *M. rattus*, car, ayant obtenu assez rapidement un résultat positif, nous nous sommes consacrés exclusivement à l'étude du virus isolé.

Le 19 juillet 1935, nous inoculons une suspension des cerveaux de 4 *M. alexandrinus* et de 3 *M. decumanus* capturés dans des entrepôts du môle II, aux Cobayes ♂ 42 et ♀ 43. Les animaux présentent une réaction fébrile à partir du 8e jour ; θ entre 40° et 41° pendant 8 jours chez le cobaye 42 ; pas de réaction scrotale ; le cobaye 43 est sacrifié le 5e jour de la fièvre, soit 12 jours après l'inoculation ; son cerveau est broyé et inoculé dans le péritoine des cobayes ♂ 54 et ♀ 55 ; le premier fait une poussée fébrile d'une durée de 4 jours à partir du 9e jour et de la périorchite pendant 3 jours ; le deuxième ne réagit pas. Nous avons interrompu les passages de cette souche, car, presque simultanément, nous avons obtenu une seconde souche plus virulente que la première.

Le 23 juillet, les cerveaux de 8 *M. alexandrinus* capturés dans d'autres entrepôts du môle II, sont broyés et inoculés dans le péritoine des cobayes ♂ 44 et ♀ 45. Les animaux font une réaction fébrile, le premier à partir du 8e jour, le second à partir du 10e jour. La température du cobaye 44 monte à 41°2 ; une périorchite intense débute le 9e jour ; l'animal est sacrifié le 10e ; les frottis de vaginale montrent des cellules endothéliales bourrées de *Rickettsia*. Les vaginales sont lavées dans l'eau physiologique, et celle-ci est injectée dans le péritoine des cobayes mâles 56 et 57 ; tous deux font une réaction fébrile avec périorchite, l'un à partir du

(1) G. Blanc, M. Nourry, M. Baltazard, Mme L. A. Martin et J. Bruneau. *Arch. Inst. Pasteur Maroc*, 1933, t. I, pp. 197-222.

3e jour, l'autre à partir du 6e jour. Cette souche a ensuite été entretenue d'une façon régulière, et nous avons actuellement réalisé 20 passages.

Sur 43 cobayes inoculés, un seul s'est montré complètement réfractaire, 33 ont fait à la fois fièvre et orchite. 9 ont présenté seulement de la fièvre. La réaction fébrile a débuté après une incubation qui a été en moyenne de 2 à 4 jours (inoculation avec la vaginale) et de 5 à 9 jours (inoculation avec le cerveau). La durée de la fièvre a varié de 4 à 13 jours; moyenne : 7 à 8 jours. La périorchite a apparu habituellement le jour même ou le lendemain du début de la fièvre, et s'est résorbée avant ou en même temps que la chute de la température ; elle a été caractérisée par la rougeur et le gonflement du scrotum, l'immobilisation des testicules et la présence d'un exsudat vaginal.

A chaque passage, nous nous sommes assurés de la stérilité bactérienne des organes des animaux sacrifiés, et de l'absence du spirochète du sodoku chez les animaux inoculés.

M. G. Blanc (1) a mis aimablement à notre disposition sa souche de Typhus murin TMC III, isolée à Casablanca, que nous avons comparée avec la nôtre. Une série d'expériences d'immunité croisée nous a montré que la souche de Dakar vaccine les cobayes contre la souche de Casablanca et réciproquement. Notre souche immunise également contre elle-même.

Notre virus a été également inoculé au rat blanc, au lapin et au singe.

Le rat blanc a fait une réaction fébrile de courte durée : 1 à 3 jours, rarement plus; il succombe, presque toujours, en hypothermie, dans une proportion de 40 o/o (44 rats inoculés). La réaction de Weil-Felix s'est montrée positive, avec le *Proteus* OX_{19}, dans 45 o/o des cas, à des taux variant de 1/50e à 1/100e.

Les lapins inoculés n'ont présenté aucune réaction fébrile ni symptôme apparent; leur sérum a agglutiné le *Proteus* OX_{19} à 1/100e.

Deux *Cercopithecus patas* ont également reçu le virus par voie cœlomique; tous deux ont présenté un typhus des plus nets ; l'un a fait une réaction fébrile à partir du 9e jour et d'une durée de 5 jours; l'autre a vu sa température monter le 3e jour et demeurer entre 40° et 41° pendant 8 jours; réinoculé 2 mois 1/2 après, avec le virus TMC III, ce dernier s'est montré vacciné. Le Weil-Felix avec le *Proteus* OX_{19} a été positif à 1/100e pour les deux animaux.

Le virus isolé des rats de Dakar est pathogène pour le cobaye

(1) Nous adressons à cette occasion à M. G. Blanc nos bien sincères remerciements.

auquel il donne fièvre et orchite; il peut être transmis de cobaye à cobaye; il provoque la positivité de la réaction de Weil-Felix avec le *Proteus* OX_{19} chez le rat blanc, chez le lapin et chez le singe; il immunise contre le virus murin de Casablanca et réciproquement; ce virus nous semble donc pouvoir être rangé parmi les virus typhiques murins déjà décrits.

Ainsi que nous l'exposerons dans une prochaine Note, l'homme est lui aussi susceptible d'être infecté naturellement à Dakar par un virus typhique. Nous avons en effet observé récemment l'agglutination du *Proteus* OX_{19}, à un taux très élevé, avec le sérum de 4 personnes convalescentes d'une maladie fébrile dont le diagnostic clinique n'avait pu être posé.

Institut Pasteur de Dakar.

DE L'INTERPRÉTATION DES TROUBLES CONSÉCUTIFS AUX VACCINATIONS PAR LES VIRUS VIVANTS, EN PARTICULIER A LA VACCINATION DE LA FIÈVRE JAUNE

Par LAIGRET

Il nous faut utiliser *à l'état vivant* les virus de certaines maladies pour vacciner contre elles. Leurs virus morts n'immunisent pas.

Quelque soin qu'on prenne de leur préparation, de quelque prudence qu'on s'entoure dans leur emploi, les vaccins vivants sont susceptibles de provoquer des manifestations qui dépassent le but. Leur danger peut s'affirmer dès les premiers essais. Plus souvent, les accidents n'apparaissent qu'après un certain nombre d'applications et tel procédé, dont on vantait l'innocuité, est reconnu incertain. Lorsque la méthode a été appliquée en grand, qu'on a établi sur des milliers de cas le bilan de ses avantages et de ses méfaits, sa cause est jugée. Les accidents de la vaccine ne comptent plus devant les bienfaits de la vaccination de Jenner. Le risque indiscutable de ce qu'on a appelé la rage de laboratoire ne diminue point la valeur du traitement préventif des mordus par la méthode pastorienne. G. Blanc au Maroc, nous-mêmes en Tunisie et en Algérie, avons effectué plusieurs milliers de vaccinations contre le typhus exanthématique avec des virus vivants dont l'innocuité n'est pas absolue; nous n'en avons pas moins démontré que de telles vaccinations sont utiles. Le vaccin vivant de Girard contre la peste semble mériter la même conclusion favorable. Contre la fièvre jaune, on a vacciné à l'heure actuelle au moins 12.000 personnes; sur ces 12.000, 4 ont eu des réactions nerveuses, aucun décès n'en est

résulté. Les incidents de la vaccination antiamarile ne valent pas d'être comparés un seul instant aux dangers de la fièvre jaune.

Les vaccins vivants sont coupables de méfaits qui s'exercent dans un sens double. Ou bien de tels vaccins donneront la maladie contre laquelle ils devaient protéger, ou bien ils produiront des maladies nouvelles. La méningo-encéphalite amarilique est une maladie nouvelle, créée de toutes pièces par la vaccination.

M. Mollaret a présenté autrefois à la Société Médicale des hôpitaux de Paris un cas d'hémiplégie chez une femme qui, l'année précédente, avait eu la fièvre jaune et il considère que cette maladie-ci a été la cause de celle-là. Ceux qui ont vu de nombreux cas de fièvre jaune n'admettent pas si facilement une telle étiologie. Dans la fièvre jaune comme dans les typhus, le virus imprègne le cerveau mais il ne produit point d'ordinaire la paralysie. Le liquide céphalo-rachidien des malades atteints de fièvre jaune reste toujours sensiblement normal.

Mais lorsque, expérimentalement, on introduit le virus amaril dans le cerveau, directement par trépanation, on peut produire l'encéphalite et voir les paralysies apparaître. Ainsi en est-il chez les singes, chez la souris, chez le cobaye et, d'après ce qu'a annoncé Findlay, chez le hérisson. Précisons bien : il ne s'agit nullement ici du virus entretenu depuis longtemps sur souris, mais simplement du virus des passages réguliers par *Macacus rhesus*. Le virus amaril vrai, le virus amaril originel, détermine d'emblée, dans le cerveau de certains animaux, l'encéphalite : et celle-ci est bien de nature amarilique puisque le sérum d'un individu guéri de fièvre jaune l'empêche. Par conséquent, il existe réellement une encéphalite expérimentale due au virus de la fièvre jaune.

Entretenons cette encéphalite par passages de cerveau à cerveau, comme Max Theiler l'a fait sur les souris, comme Maurice Mathis l'a fait sur le cobaye. Le virus conserve sa propriété essentielle : il reste neutralisable par le sérum des individus guéris de fièvre jaune. Dans sa mosaïque antigénique, l'élément racial persiste qui permet de l'identifier à coup sûr. Par ailleurs, l'assemblage se désagrège. Le pouvoir de donner la fièvre jaune aux singes sensibles se perd. L'infection du moustique ne se réalise plus. L'affinité pour le système nerveux s'accuse. Finalement, le virus est devenu capable de produire l'encéphalite même par inoculation sous-cutanée : ce phénomène est de règle chez la souris blanche très jeune, je l'ai constaté chez l'adulte d'une espèce sauvage *Mus musculus azoricus*. Dans des cas exceptionnels, on retrouve ce même phénomène chez l'homme.

Chez l'homme en effet, c'est le virus amaril passé sur la souris qu'on utilise comme vaccin. Nous l'inoculons à l'état vivant, sous la

peau, après l'avoir atténué par exposition à 20°, exactement comme on atténue les moelles rabiques, après l'avoir aussi désséché puis titré. Récemment, nous avons perfectionné la méthode en enrobant le virus dans du jaune d'œuf. Le Moignic et ses collaborateurs utilisent depuis longtemps déjà les avantages de l'enrobage huileux pour les vaccins bactériens. Vallée incorpore dans un excipient irrésorbable son vaccin de l'entérite des bovidés qui est un vaccin bactérien vivant. Ramon a appliqué l'enrobage aux toxines et il a montré, du même coup, la part que prennent à la formation des anticorps certains produits tels que les lécithines et le cholesterol. Ces produits existent précisément dans le jaune d'œuf qui nous sert d'excipient. Notre vaccin est couramment employé en Afrique occidentale. René Martin, qui l'utilise à Paris, apportera ici même les résultats de ses observations. Ce sont celles d'un expérimentateur scrupuleux et d'un parfait clinicien.

J'ai publié les miennes. Je n'ai pas manqué de faire connaître celles qui furent mauvaises. Ce sont les plus intéressantes pour le débat qui s'est ouvert devant notre assemblée à la suite de la note de MM. Mollaret et Findlay.

Je rappelle qu'au début de mes essais, j'ai signalé trois infections fébriles chez des vaccinés. Parmi ces trois cas, deux furent sévères. Ils s'accompagnèrent d'hémorragies, l'un d'ictère. En ce temps-là, le virus amaril de la souris provoquait des accidents qui rappelaient encore la fièvre jaune, mais déjà s'affirmait sa tendance nouvelle : le liquide céphalo-rachidien des vaccinés malades était altéré.

Plus tard, apparurent des réactions méningées pures, sans ictère, sans hémorragies. Il y en eut deux cas à Dakar, un au Niger, un à Paris parmi les vaccinés de René Martin. Quatre cas, tous terminés par la guérison. Tel est le bilan de notre vaccination sur un total qui dépasse 12.000 inoculations.

On avait prétendu que l'injection préalable d'un sérum protecteur devait empêcher de tels accidents. J'avais affirmé le contraire. Seul, le virus vivant vaccine. Si la séro-vaccination laisse une certaine immunité, c'est parce qu'elle respecte une part du virus et ce reliquat de matière virulente, libre et vivante, indispensable pour la production de l'état réfractaire, peut être la cause de troubles nerveux. Il fallait donc s'attendre à voir la séro-vaccination suivie un jour des mêmes réactions méningo-encéphalitiques que la vaccination directe. De même MM. Darré et Mollaret viennent de nous présenter un cas de méningo-encéphalite au cours de la séro-vaccination antiamarile.

Leur intéressante communication prouve une seule chose : c'est que la séro-vaccination n'a pas tenu sa promesse. L'adjonction de sérum au vaccin ne fait qu'ajouter, aux inconvénients du virus

vivant, les inconvénients d'une sérothérapie inutile. Je n'ai pas trouvé cette conclusion dans les notes de M. Mollaret.

J'y trouve une hypothèse qui est celle-ci : les accidents de la vaccination de la fièvre jaune sont peut-être dus à un autre virus, à l'un de ces virus qu'on rencontre dans les tissus des animaux, en particulier dans les cerveaux des rongeurs. Le danger qu'évoque cette suggestion est d'ordre général. L'infection inapparente est ou du moins peut être partout. Les souris, dit M. Mollaret, sont des animaux dangereux. Mais, ne le sont-ils pas aussi, les rats dont nous utilisons cerveaux et vaginales pour le vaccin du typhus ? Et pourquoi pas un autre rongeur ?

MM. Mollaret et Findlay ont-ils isolé des souris amariliques un virus autre que celui de la fièvre jaune ? Pour ma part, je l'ai fait. J'entretiens, par passages réguliers, un virus qui provient du cerveau des souris. J'en publierai l'étude lorsqu'elle sera complète. Je puis annoncer déjà que ce virus, inoculé à l'état de pureté à l'homme, ne s'est pas montré pathogène.

MM. Mollaret et Findlay ont-ils isolé un virus autre que le virus amaril à partir de leur séro-vaccinée malade ? Certainement non. A plusieurs reprises le sang et le liquide céphalo-rachidien de cette séro-vaccinée ont été inoculés à divers lots de souris par voie cérébrale. Deux souris ont semblé atteintes mais les passages subséquents n'ont rien donné. M. Pierre Lépine a demandé, dans la discussion, si ces souris se sont montrées sensibles, ensuite, à l'inoculation du virus amaril. M. Mollaret, en répondant, aurait pu faire observer que jamais, par aucun moyen, on n'a réussi à immuniser la souris contre l'inoculation intracérébrale du virus de Max Theiler. Par conséquent, ni par les résultats directs de leurs inoculations, ni par l'épreuve de l'immunité croisée, MM. Mollaret et Findlay n'ont pu démontrer la présence, chez leur séro-vaccinée, d'un virus étranger à la fièvre jaune.

Notre vaccin n'est livré qu'après un contrôle qui consiste à l'inoculer à des souris par voie cérébrale ; ces souris meurent régulièrement d'encéphalite. Nous faisons l'épreuve inverse : le vaccin, mélangé au sérum d'individus guéris de fièvre jaune, est inoculé à un deuxième lot de souris ; ces souris résistent. Ainsi nous avons, dans toute la mesure possible, l'assurance que nos vaccins sont purs de contaminations. Mais, acceptons un instant l'hypothèse que, malgré les précautions prises, un virus étranger se glisse parfois dans le vaccin et que c'est lui le provocateur des réactions méningées. En quoi les résultats pratiques s'en trouvent-ils changés ? Le risque demeure ce qu'une vaste application nous enseigne : il frappe un vacciné sur environ 3.000 et il n'est jamais mortel.

Il me reste un mot à dire sur les cultures de virus. Il est souhai-

table que nous puissions les utiliser pour préparer nos vaccins. Elles conviendront particulièrement bien à notre technique d'enrobage dans le jaune d'œuf. Mais, depuis deux ans que nous manipulons les cultures des virus exanthématiques, nous ne savons pas bien encore ce qu'elles représentent en réalité. Nous connaissons plus mal les cultures du virus de la fièvre jaune qui sont toutes récentes. Il est bien tôt pour fonder déjà des espoirs de vaccinations en grand sur une méthode si incertaine. Au point de vue des réactions méningées, ne nous illusionnons pas : nous les reverrons avec le virus des cultures. Et la discussion ne sera point close car M. Mollaret pourra se demander encore si un germe clandestin ne s'est pas glissé dans les tissus vivants qui servent de support à nos cultures de virus *in vitro*. De quels méfaits n'accusera-t-on pas, par exemple, les cultures qui utilisent des cellules embryonnaires.

Retenons de cette discussion que nous avons une méthode de vaccination contre la fièvre jaune qui continue de donner des résultats excellents. La séro-vaccination n'empêche pas non plus les accidents méningés. Ceux-ci, qui s'expliquent très bien par les propriétés du virus vivant que nous employons, sont exceptionnels. Leur fréquence ne dépasse pas 1 pour 3.000. Et, jusqu'à présent, ces accidents rares ont régulièrement guéri sans laisser de traces.

Par ailleurs, la fièvre jaune est en train de disparaître en Afrique. Ceci seul est à considérer.

Je demande à la Société de Pathologie Exotique, dont les conseils sont toujours écoutés, d'émettre le vœu que la vaccination de la fièvre jaune soit activement poursuivie et généralisée.

Institut Pasteur de Tunis.

CENT CAS DE VACCINATION ANTIAMARILE (VACCIN LAIGRET) PRATIQUÉE A L'HOPITAL PASTEUR

Par René MARTIN, Gustave ROUESSÉ et Antoine BONNEFOI

(*Ce travail est publié p. 295 avec les mémoires*)

Discussion.

P. Mollaret. — J'ai écouté avec le plus grand soin les importantes communications de mon ami M. René Martin et de M. Laigret et je suis très heureux de l'attention accordée aux

hypothèses soumises à l'autorité de la Société de Pathologie exotique, lors de la précédente séance. Mais avant de discuter les considérations qui viennent d'être formulées, je demande la permission de définir encore la position très précise que je désire conserver. Il m'a paru, en effet, que les auteurs précédents tenaient à affirmer que ces accidents de la vaccination antiamarile étaient essentiellement dus au virus amaril lui-même ; la majorité de leurs critiques semblaient s'adresser à l'hypothèse d'un virus spontané de la souris, virus plus ou moins inapparent chez cet animal, mais susceptible de devenir pathogène pour l'homme. Or cette hypothèse ne constitue qu'une partie de celles envisagées par moi-même avec G. M. Findlay. J'ai suspecté et je suspecte toujours parallèlement le rôle d'une coïncidence banale ainsi que le rôle du virus amaril lui-même. C'est faute de ne pouvoir admettre comme définitivement démontré l'un ou l'autre rôle, que j'ai pensé nécessaire de suspecter les virus spontanés de la souris. Quelqu'un apporterait-il demain la preuve de la nature amarile de ces accidents que je considérerais comme atteint le but de mes précédentes communications. J'innocenterais le virus de la souris, virus qui n'est nullement hypothétique par ailleurs, puisqu'on l'isole chez l'homme, dans certains cas de méningite aiguë lymphocytaire bénigne, et chez un certain nombre de souris prises dans la nature ou dans les élevages.

Ces conditions étant bien définies, il ne me semble pas que la preuve de la nature amarile des accidents ait été réellement apportée aujourd'hui. M. René Martin a très justement souligné les analogies extrêmes existant entre son cas et le nôtre : similitude de date, d'allure clinique, de modifications du liquide céphalo-rachidien et d'échec de mise en évidence du virus amaril. Très exactes également sont ses remarques concernant le rôle déclanchant éventuel, dans notre cas, de la réaction sérique du 7e jour et, dans le sien, de la réaction fébrile vaccinale du 6e jour. Par contre il faut certainement demeurer plus réservé quant à l'homologie proposée entre la très brève rémission séparant les deux phases de la fièvre jaune typique et l'intervalle de plusieurs jours séparant, dans ces accidents de vaccination, une réaction précoce banale et une méningo-encéphalite tardive. L'absence de tout virus décelable dans les humeurs, dès les heures de début de ce qui va constituer tout de même une vraie maladie nouvelle, le fait que cette maladie va se dérouler à une date qui correspond à l'apparition des anticorps dans le sang, enfin l'hyperleucocytose à 20.000 éléments avec polynucléose, tous ces points demeurent encore quelque peu troublants. M. René Martin s'est d'ailleurs gardé très prudemment de toute conclusion absolue.

D'autre part je ne suis pas certain d'avoir parfaitement saisi l'interprétation finale de M. Laigret. Il demande, dans son texte, si M. Mollaret apporte la preuve de la présence d'un virus de souris chez sa malade et dans les ampoules de vaccin. Si je crois avoir suffisamment proclamé le contraire, puis-je, à mon tour, employer la forme interrogative et demander comment M. Laigret interprète, en définitive, la nature de ces accidents nerveux de vaccination. Lorsqu'il mentionna brièvement, pour la première fois, des accidents personnels, il semblait insister sur leur date d'apparition tardive et sur leur symptomatologie très différente de celle de la fièvre jaune ; on pouvait voir là l'hypothèse implicite que ces accidents n'étaient pas dus au virus amaril vaccinant. Aujourd'hui ses remarques semblent plaider en sens inverse, aussi aurais-je été très heureux de voir M. Laigret préciser sa pensée sur ce sujet.

Puis-je, en terminant, me séparer également quelque peu de son point de vue, en ne considérant pas comme négligeable le faible pourcentage actuel de ces accidents de vaccination antiamarile. Tant que ceux-ci n'auront pas été complètement élucidés, une inconnue redoutable planera encore. M. Laigret a évoqué les accidents nerveux de la vaccination anti-variolique. Or ceux-ci ont revêtu, il y a quelques années, dans certains pays comme la Hollande, une fréquence subite, telle que l'on a remis en doute la légitimité de cette vaccination. Personnellement je demeure convaincu de la nécessité de continuer à vacciner contre la variole ainsi que contre la fièvre jaune. Mais je ne considère nullement que tout est actuellement acquis en matière de vaccination contre la fièvre jaune et je crois nécessaire de poursuivre ardemment toutes les recherches susceptibles de lever cette hypothèque des accidents nerveux, hypothèque qui me paraît grever encore quelque peu cette précieuse acquisition de la prophylaxie antiamarile.

P. Lépine. — D'après la lecture qui vient de nous être faite, J. Laigret paraît redouter que la discussion qui s'est établie à propos des observations présentées au cours de la dernière séance et de celle-ci, ne jette un discrédit sur la vaccination anti-amarile. Je crois que telle n'a été l'intention d'aucun de nous et qu'il ne saurait exister le moindre malentendu sur ce point. Je suis bien sûr que nous sommes unanimes à reconnaître l'immense bienfait de la vaccination anti-amarile et les précieux avantages que sa pratique a permis et permettra chaque jour d'en tirer. Le principe même de la vaccination ne saurait être mis en question, même si l'on doit en payer le bénéfice par les quelques incidents ou accidents qui s'observent avec toute méthode de vaccination, mais surtout avec les vaccins renfermant des virus vivants.

Cependant, pour infiniment rares et quelques bénins que puissent être les accidents observés avec la vaccination anti-amarile, il n'est pas interdit de chercher à en réduire encore l'éventualité. C'est pourquoi j'estime que l'hypothèse avancée par MOLLARET d'accidents dus à un virus non pas jauneux mais murin, ne doit pas être rejetée de prime abord si elle peut arriver à rendre plus bénigne encore la vaccination anti-amarile. Or le danger de transmission à l'homme d'un virus de souris existe réellement. Je poursuis les recherches sur le virus de souris isolé à l'Institut Pasteur auquel j'ai fait allusion dans notre dernière discussion. Depuis cette réunion, j'ai été à Londres et ai pu en rapporter, grâce à l'obligeance de G. M. FINDLAY, les souches américaine et anglaises de chorio-méningite lymphocytaire. D'après tous les caractères expérimentaux observés jusqu'ici, d'après le tableau histopathologique des lésions, ces souches, dont le pouvoir pathogène pour l'homme est prouvé, sont absolument superposables dans leurs manifestations chez l'animal au virus que j'ai isolé à Paris. Pour LAIGRET, son virus de souris n'est pas pathogène pour l'homme. Je n'ai pas osé faire une pareille expérience avec le virus de Paris, qui, inoculé au singe, lui donne en 8 à 10 jours une affection fébrile, à plus de 40°, avec manifestations méningées et convulsions, bref un tableau qui rappelle étrangement celui dont on nous parlait tout à l'heure. Dans le cas de la vaccination anti-amarile, les accidents sont-ils dus réellement à un virus de souris, ou sont-ils le fait du virus amaril ? Je n'ai et ne puis avoir sur ce point aucune opinion, n'ayant l'expérience ni de la fièvre jaune, ni de la pratique de la vaccination anti-amarile. Mais nous devons d'autant moins écarter *a priori* l'hypothèse, comme le disait il y a un instant M. BRUMPT, de la rencontre d'un virus étranger en cours de passages sur souris, que le virus de la chorio-méningite de la souris paraît pouvoir être assez répandu à l'état latent : aujourd'hui encore, examinant les coupes de cerveaux de souris, appartenant il est vrai au lot qui m'a permis d'isoler le virus, mais sacrifiées en bonne santé apparente, sur 8 encéphales examinés, j'en trouvais 6 présentant des lésions évidentes du type chorio-méningitique.

C'est donc aux techniciens de la vaccination anti-amarile d'examiner le problème : quelle qu'en soit la solution je crois qu'il vaut qu'on s'y arrête. Il n'est du reste nullement prouvé que le virus de culture, auquel s'attachent actuellement les Anglais, représente une solution idéale et ne conduise pas à des déboires. Peut-être le cerveau de cobaye serait-il utilisable avec moins de risques que le cerveau de la souris, bien que FINDLAY m'ait dit reprocher au cerveau de cobaye une inégale virulence d'un animal à l'autre. Cette suspicion à l'égard de la souris disparaîtrait, d'autre part, s'il était

prouvé que c'est bien le vaccin, et non la souris, qui est cause des accidents.

Quoiqu'il en soit, cette question des accidents de la vaccination anti-amarile, sur le caractère exceptionnel desquels nous sommes tous d'accord, mérite d'être approfondie par de nouvelles recherches, sans qu'on y voie ni opposition, même théorique, à la vaccination, ni critique systématique de l'une ou l'autre des méthodes actuellement employées.

ESSAI DE CLASSIFICATION DES TUBERCULOIDES DE LA LÈPRE

Par J. TISSEUIL

Dans la description synthétique des symptômes cliniques des tuberculoïdes de la lèpre (1), nous avions pris le cas concret d'une circonscription, la dernière que nous venions de visiter, l'île de Maré, Loyauté. Nous avions trouvé, parmi les suspects de cette île, que 16,3 o/o étaient atteints de lèpre tuberculoïde.

Mais ce n'est pas par l'examen histologique que nous avons fait le diagnostic, cet examen ne nous en a donné que la confirmation. L'observation de nombreux indigènes nous avait amené à reconnaître à certaines taches cette allure si particulière, et leur différenciation clinique nous avait conduit les premières fois à leur examen histologique pour en trouver l'explication.

D'autre part, dans les visites de nombreuses circonscriptions que nous avons faites, c'est à peu près partout le même pourcentage que nous avons trouvé : autour de 20 o/o. Nous estimons, ainsi, avoir vu en Nouvelle-Calédonie, de 1927 à 1931, environ 150 cas de lèpre tuberculoïde.

Pendant notre séjour en Guyane, nous avons observé 77 nouveaux cas ; c'est donc un total de plus de 200 cas que nous avons vus.

Il est un fait admis par tout le monde, c'est que la lèpre a des formes différentes suivant les pays.

Si le syndrome général reste le même, il n'est pas moins vrai que les tuberculoïdes sont très différentes en Guyane et en Nouvelle-Calédonie ; alors que dans ce dernier pays, nous n'avons constaté que des tuberculoïdes primitives ou presque, dans le premier ce sont des tuberculoïdes de types très variés, dont nous donnons plus loin la description. En Calédonie cette forme de lèpre se rencontrait surtout chez l'adulte tandis qu'en Guyane elle est de tous les âges, mais elle est surtout l'apanage des enfants ; nous pensons même

que la lèpre peut commencer parfois par une tuberculoïde, puisque nous avons vu dans des familles de lépreux tuberculeux quelques petits enfants porteurs de ces taches.

Il est certain que dans la durée si longue de la lèpre, aux symptômes si polymorphes, c'est par l'observation de nombreux malades qu'il est possible de saisir les différents stades et d'assigner à ces derniers une place dans l'évolution générale de la maladie. En Calédonie, la tuberculoïde nous était apparue comme une forme assez fixée de la lèpre ; en Guyane, au contraire, la tuberculoïde offre de nombreuses variétés qui sont intimement liées à l'évolution de la maladie. Elle est fréquente chez tous les enfants, tout particulièrement de 5 à 10 ans.

*
* *

Les tuberculoïdes sont d'aspects si différents que nous croyons utile d'en décrire les principales variétés que nous avons rencontrées. Nons ne craignons pas d'encourir le reproche de faire des poussières de variétés. Aider à mieux connaître la lèpre est le but de cet essai de classification, et en même temps faciliter le traitement des malades ; il est fort possible que certaines variétés cèdent à une médication qui pour d'autres est inefficace.

La description synthétique, que nous avons déjà donnée (1) reste la base de cette étude des tuberculoïdes, qui présentent les mêmes aspects généraux.

Nous conserverons les formes que nous avons déjà décrites :

1° *les tuberculoïdes primitives* (1) qui sont des formes fixes.

2° *les tuberculoïdes secondaires* (2) qui sont une étape dans l'évolution de la maladie, dans quelques cas vers la guérison. Après une période de nodules riches en bacilles, survient un état critique de l'organisme pendant lequel s'installent ces nouvelles manifestations : nombreuses taches tuberculoïdes de toutes dimensions.

3° *les tuberculoïdes intermédiaires* (3) qui sont une étape entre deux stades, dont les lésions sont riches en bacilles.

Nous différencierons, en outre, les formes suivantes :

4° *les tuberculoïdes en médaillon* : cette forme nous l'avons toujours rencontrée en tache unique et sur la face seulement, le centre est brunâtre sur le même plan que la peau saine, mais plus foncé ; ovalaire ou arrondie, elle a des contours réguliers : la périphérie est marquée par un bourrelet étroit de 2 mm. de largeur au plus, faisant relief de 1/2 mm., en demi-cylindre, le plus souvent homogène, quelquefois à crête un peu papuleuse ; parfois simplement ouvert, parfois discontinu ; sa teinte est jaunâtre.

Quoique peu évolutive, cette tache s'accroît par le déplacement du bourrelet vers l'extérieur.

Cette forme n'est pas sensible au Bismuth ; les topiques paraissent agir sur le bourrelet périphérique.

5° *les tuberculoïdes en aires*, la tache est plus étendue que dans la forme précédente, elle n'est pas sur la face mais se situe sur les membres. Cette tache est constituée par des éléments plus petits, en nombre variable, dont la réunion produit un contour festonné. Le centre est brunâtre plus foncé que la peau saine, sec et lisse ; la zone bordante est jaunâtre un peu rosée, formée par la réunion de grosses papules dont le sommet arrondi émerge de la base large de 1 mm. 1/2 environ, en relief de 1/2 mm. La marche est lente, mais l'évolution est continue.

Cette tuberculoïde peut prendre une disposition particulière autour des articulations et surtout du coude : là les éléments sont pour la plupart isolés et pour une même tache une partie des éléments sont uniformément infiltrés.

Nous avons traité une tache typique par la cryothérapie en application profonde, débordant largement, avec production de phlyctènes suivies d'ulcérations ; mais 6 mois après la malade présentait en dehors de la cicatrice, le bourrelet en progression.

6° *les tuberculoïdes rose-jaunâtre*, ces tuberculoïdes sont plus évolutives, plusieurs taches existent en même temps ; elles sont de dimensions variées, leur contour est régulier. Le centre est un peu plus brunâtre que la peau normale. Le bord papuleux offre le même aspect sur tout son pourtour, large de 1/2 cm., surélevé, recouvert de papules, rose jaunâtre.

Cette forme a une marche lente et paraît susceptible d'amélioration importante par l'hyrganol intraveineux et intramusculaire, l'huile de chaulmoogra doit donner les mêmes résultats, par les sels d'or.

7° *les tuberculoïdes parakératosiques* (5) cette tuberculoïde est caractérisée par un petit nombre de taches, plus ou moins étendues, sur tout le corps, de forme régulière ; le centre est rose, la bordure est rouge, surélevée, couverte de grosses papules dont le sommet est isolé, et la base confluente.

Cette variété est très améliorée par les sels d'or.

8° *les tuberculoïdes granitées*, ces tuberculoïdes sont caractérisées par un petit nombre de taches, disposées sur le tronc, d'aspect terne, de contour très régulier ; leur teinte est rose-jaunâtre clair ; elles sont à peine surélevées sur la peau saine ; leur centre brunâtre très petit, presque ponctué, entouré d'une surface large de plusieurs centimètres, finement irrégulière, granitée.

9° *les tuberculoïdes en plateau*, les taches en sont nombreuses,

disséminées sur toute la surface du corps, la tête aussi bien que les membres ; ces taches sont isolées les unes des autres ; chez quelques malades il est possible d'en compter plus de vingt. Le centre est ici assez large, suivant l'ancienneté de la tache. La zone bordante en plateau est pour les taches peu anciennes, de teinte jaune orange ; la surface est plate, large de plusieurs centimètres pour les taches moyennes, surplombant la peau saine par un bord dont la section est arrondie.

Cette tuberculoïde est très évolutive ; dans les cas par nous observés les taches progressaient rapidement.

D'autre part nous nous demandons si cette tuberculoïde ne doit pas aboutir à une étape caractérisée par le rétrécissement du plateau et par l'apparition d'une zone intermédiaire rosée. Chez un malade évoluant rapidement, nous n'avons pas trouvé de bacilles dans les frottis de peau, par contre nous en avons trouvé abondamment dans le mucus nasal.

Cette forme paraît peu sensible au traitement par le chaulmoogra et par les sels d'or.

10° *les tuberculoïdes rosées*, les taches sont rares à contours réguliers, distribuées sur toute la surface du corps, de dimensions variées, les plus larges que nous ayons vues sont de la surface d'une main. Le centre est à peine plus foncé que la peau normale. Le bourrelet périphérique est rosé sur le versant interne qui s'incline doucement vers le centre, et jaunâtre sur le versant externe, qui un peu papuleux surplombe la peau saine.

Cette forme est peu évolutive ; les taches sont restées dans le même état pendant une observation de deux ans. Mais nous nous demandons si cette tuberculoïde n'est pas une étape plus avancée de la forme précédente. Elle est peu sensible au traitement que nous avons utilisé ; le Bismuth dans un cas a produit l'affaissement du bourrelet et la disparition de la teinte rosée, mais pour une courte durée.

11° *les tuberculoïdes rouges*, ici les taches sont peu nombreuses, disposées sur toute la surface du corps ; elles sont faciles à caractériser, car toute leur surface est rouge foncé, leur centre peut être déprimé. Leur étendue est le plus souvent réduite, mais peut être très grande au point de couvrir la plus grande partie d'un membre ; la surface est grossièrement granuleuse, et irrégulièrement infiltrée.

C'est certainement dans cette forme que l'examen histologique peut donner des surprises : nous avons vu une femme qui avait entre autres une grande tache couvrant la jambe et la moitié inférieure de la cuisse gauche ; plusieurs biopsies de cette tache furent négatives, et l'examen histologique montra une belle tuberculoïde.

Le traitement que nous avons institué n'avait pas assez de durée pour nous permettre de juger de son action.

12° *les tuberculoïdes brillantes*, cette forme est certainement la plus curieuse. Nous nous demandons si ce n'est pas une forme d'invasion de lèpre. Elle se caractérise par un grand nombre de taches, de toutes dimensions; ces taches peuvent arriver à couvrir la surface entière des membres inférieurs, par exemple. Leurs formes sont irrégulières. Leur centre brunâtre est entouré d'une zone externe en anneau, large de quelques millimètres, un peu papuleuse mais dont le caractère principal est d'être très brillante, presque miroitante.

Cette forme n'est guère sensible au chaulmoogra, elle continue son évolution plus ou moins rapide suivant les cas.

*
* *

Nous avons essayé de donner à cet essai de classification un ordre en suivant l'évolution de plus en plus rapide.

Cette classification n'a rien de définitif; les tuberculoïdes sont nombreuses en leur forme, en leur aspect, en leur caractère évolutif. Nous pensons qu'il sera nécessaire d'ajouter de nouvelles formes à ce tableau; il sera peut-être nécessaire de regrouper les formes que nous avons décrites, après une plus longue observation. Nous voudrions espérer que cette classification permettra d'étendre nos connaissances de la lèpre, et ainsi de rendre notre thérapeutique mieux dirigée par une juste appréciation de l'aptitude de chaque cas à réagir aux différents médicaments.

Conclusions

Les tuberculoïdes de la lèpre sont très répandues. Les caractères cliniques observés dans les quelques 200 cas que nous avons vus, nous permettent de présenter une classification qu'une expérience plus longue pourra faire remanier et augmenter.

Nous proposons de classer les tuberculoïdes de la lèpre en :

primitives, secondaires, intermédiaires; en médaillon, en .aires, rose-jaunâtre, parakératosique, granitée, en plateau, rosée, rouge, brillante.

Travail de l'Institut d'Hygiène de Cayenne.

Bibliographie

(1) J. Tisseuil. — *Bul. Soc. Path. Exot.*, p. 772, 1930.
(2) J. Tisseuil. — *Bul. Soc. Path. Exot.*, p. 17, 1931.
(3) J. Tisseuil. — *Bul. Soc. Path. Exot.*, p. 453, 1931.
(4) J. Tisseuil. — *Bul. Soc. Path. Exot.*, p. 898, 1931.
(5) J. Tisseuil. — *Bul. Soc. Path. Exot.*, p. 346, 1935.

RÉSULTATS OBTENUS DANS LE TRAITEMENT DE LA LÈPRE PAR LE BLEU DE MÉTHYLÈNE (ce *Bull.* 1936, janvier, p. 28)

A propos de la communication de P. LÉPINE et J. MARKIANOS

Par R. MONTEL.

Dans toutes les discussions sur la méthode que j'ai proposée je retrouve une tendance contre laquelle je m'insurge. On argumente comme si j'avais présenté un traitement *curatif* de la lèpre quand il ne s'agit que d'une « méthode de traitement » qui, à mon sens, doit simplement prendre une grande place dans la thérapeutique clinique de cette maladie. Je n'ai rien avancé d'autre. Nulle part je n'ai dit, ni écrit que le traitement par le bleu de méthylène guérissait la lèpre. Il ne faut donc pas lui demander ce qu'il ne peut pas donner.

LÉPINE et MARKIANOS disent : « Nous avons rigoureusement suivi la technique de MONTEL », p. 29. Ils ajoutent que « les injections de bleu de méthylène ont été faites à doses élevées (20 cm³ et même plus par injection) ». Ce qui contredit leur première affirmation. Je considère, en effet, la dose de 20 cm³ comme une dose minimum qui doit être largement dépassée si l'on veut obtenir des résultats.

Je demanderai la permission de préciser une fois de plus ma technique.

Solution. — Bleu de méthylène R.A.L. pour bactériologie, marque Specia en solution à 1 o/o dans de l'eau bidistillée. La solution doit être préparée extemporanément, filtrée soigneusement et tyndallisée (non stérilisée) à 80° une heure par jour pendant trois jours.

Injections. — Les injections doivent être pratiquées trois fois par semaine à doses progressives (d'abord 5 puis 10 puis 15 cm³ et ainsi de suite) et *atteindre rapidement la dose utile de 1/2 cg. par kilogramme de poids du malade.* Chez nos malades annamites cela représente 25 à 30 cm³ de la solution à 1 o/o. Chez les Européens, plus lourds, la dose utile doit être plus élevée.

Cette dose *doit être rapidement dépassée* si le malade est tolérant et nous avons pu, dans la plupart des cas, atteindre la dose de sept à huit et jusqu'à dix mg. par kilogramme de poids du malade et par injection. C'est, chez les lépreux tolérant ces hautes doses, que nous avons obtenu les plus beaux résultats.

Séries d'injections. — 18 ou 24 injections séparées par des repos de 20 à 30 jours.

Durée du traitement sans fixation jusqu'à présent.

Nous enregistrons avec intérêt les constatations de Lépine et Markianos relatant l'action favorable du traitement sur les gros tubercules des lépreux avancés, les lésions de poussée, la fièvre et la bacillémie. Nous espérons pouvoir prochainement vous montrer par des projections photographiques que l'action du bleu ne se limite pas à ces cas et que contrairement à ce qu'affirment Lépine et Markianos les formes tuberculeuses au début, les formes nerveuses pures ou associées en bénéficient aussi.

D'après Lépine et Markianos « l'infiltration diffuse des tissus (faciès léonien, infiltrations tégumentaires des membres) n'est affectée en rien par le traitement. Le cours de la maladie n'est pas influencé, l'état général et local du lépreux reste stationnaire... »

En ce qui concerne le faciès léonien et surtout les infiltrations tégumentaires, les observations que nous avons publiées avec phographies, dans les numéros du *Bulletin de la Société médico-chirurgicale de l'Indochine* des années 1934 et 1935 contredisent ces constatations. Il en est de même de celles parues dans ce *Bulletin*, 1935, p. 696 et 1936, p. 23. Elles répondent aussi à l'affirmation de Lépine et Markianos quand ils disent que le cours de la maladie n'est pas influencé.

Au point de vue de l'état général nous pouvons affirmer que sur *plus de 500 cas traités*, nous avons observé, à quelques rares unités près, une augmentation constante du poids concordant avec la reprise de l'appétit, du sommeil et de l'activité générale.

Il est possible que l'action du bleu de méthylène s'épuise comme celle de tous les autres colorants mais bien plus lentement en tous cas. C'est ici, et cela évite les déceptions dont parlent Lépine et Markianos, que le traitement mixte bleu de méthylène-chaulmoogra a ses meilleures indications. J'ai toujours affirmé que ce traitement mixte était plus efficace que chacun des deux médicaments employé seul.

Je ne pense pas, comme l'a supposé Lalung Bonnaire, que les améliorations obtenues à Saïgon et qu'il a pu constater lui-même, soient dues à une évolution particulière du bacille de Hansen dans la race jaune.

Je suis convaincu, par contre, que les échecs signalés par la plupart de mes contradicteurs sont dus à l'emploi de doses insuffisantes de bleu. Ces doses sont, en effet, la plupart du temps inopérantes, et produisent même quelquefois des réactivations.

ÉPREUVE DE LA PRÉMUNITION CROISÉE APPLIQUÉE A QUELQUES SOUCHES ALGÉRIENNES DE SPIROCHÉTOSE HISPANO-AFRICAINE

Par André SERGENT

Un cobaye qui a terminé son accès aigu de fièvre récurrente hispano-africaine de primo-infection est prémuni contre une nouvelle atteinte ; une réinoculation ne provoque pas chez lui d'accès aigu fébrile, ni d'accès parasitaire, tant qu'il reste infecté.

L'existence de la prémunition dans l'infection à *Spirochæta hispanicum* permet d'appliquer l'épreuve des réinoculations croisées de Laveran et Mesnil à la différenciation des espèces et des souches du spirochète. Le principe du procédé est le suivant (1) : si des animaux prémunis contre le virus A restent sensibles au virus B et si *en même temps* des animaux prémunis contre le virus B restent sensibles au virus A, on peut conclure que les deux virus appartiennent à deux espèces distinctes. L'expérience doit être croisée : virus A sur animaux B et, au même moment, virus B sur animaux A. On ne peut tirer aucune conclusion d'une expérience unilatérale, si le résultat en est positif. Par exemple : virus A contaminant des animaux à virus B. Cette expérience ne prouve pas à elle seule que les deux virus A et B sont d'espèces différentes : il se peut qu'ils appartiennent à la même espèce, et que le virus A soit simplement plus virulent que le virus B. Le doute est levé par le résultat de la seconde expérience croisée (virus B inoculé à des animaux à virus A), car, dans l'hypothèse énoncée ci-dessus d'un virus A plus fort que le virus B, ce virus B ne contaminera pas les animaux A. En somme, l'épreuve des inoculations croisées n'a de valeur probante qu'autant qu'elle est bilatérale et basée sur des opérations contemporaines, dont les doubles résultats doivent concorder, c'est-à-dire être tous deux positifs ou tous deux négatifs.

Les souches algériennes de *Spirochæta hispanicum* conservées sur cobayes au laboratoire sont au nombre de trois : 1° une souche d'origine humaine isolée d'un malade à Chiffalo, village maritime des environs d'Alger (2) (souche Chiffalo homme) ; 2° une souche

(1) Tiré de : *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. XIII, sept. 1935, p. 297.

(2) A. Sergent, A. Manceaux et R. Balliste. Premier cas de fièvre récurrente hispano africaine observé en Algérie. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXVI, juillet 1933, pp. 906-908.

isolée de tiques de l'espèce *Rhipicephalus sanguineus* prélevées sur le chien du malade précédent (souche Chiffalo tiques); 3° une souche isolée d'un cas humain de Kouba, village de la banlieue d'Alger (souche Kouba homme) (1).

		Souches réinoculées	
		Souche « Chiffalo-homme »	Souche « Chiffalo-tiques »
Cobayes ayant terminé leur accès aigu dû à « Chiffalo homme » depuis :	quelques jours	2	2
	1 mois	2	2
	2 mois	1	1
	3 mois	1	1
Cobayes ayant terminé leur accès aigu dû à « Chiffalo-tiques » depuis :	quelques jours	2	2
	1 mois	2	2
	2 mois	1	1
	3 mois	1	1
Cobayes neufs		6	6

Ces trois souches ont été comparées entre elles au moyen de l'épreuve des réinoculations croisées.

I. — *La souche Chiffalo homme et la souche Chiffalo tiques prémunissent-elles l'une contre l'autre ?*

Dans chaque expérience, on inocule l'un des virus à trois lots de cobayes : des cobayes qui ont déjà reçu le même virus, des cobayes qui ont déjà reçu l'autre virus, et des cobayes neufs.

(1) A. Sergent et H. Lévy. Spirochétose hispano-africaine chez un homme piqué par une tique du chien *(Rhipicephalus sanguineus). Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXVIII, 13 nov. 1935, pp. 789-790.

L'expérience est répétée sur des cobayes ayant reçu préalablement le même virus ou l'autre virus depuis quelques jours, depuis 1 mois, depuis 2 mois, depuis 3 mois.

Résultats. — Que la réinoculation ait été faite aux anciens infectés tout de suite après la fin du premier accès ou 1 mois, 2 mois, 3 mois après la fin de cet accès, le résultat est le même :

— La souche Chiffalo-homme ne donne pas de nouvel accès aux cobayes prémunis contre la souche Chiffalo-tique et la souche Chiffalo-tiques ne donne pas d'accès aux cobayes prémunis contre la souche Chiffalo-homme.

On note seulement dans 3 cas une très légère réaction à la réinoculation (1) :

— Un cobaye ancien Chiffalo-homme, réinoculé avec la souche Chiffalo-homme tout de suite après son accès, fait après 11 jours (incubation longue) un très léger accès de 3 jours avec au maximum un parasite par champ.

— Un cobaye ancien Chiffalo-tiques, qui vient de terminer son premier accès, et qui est inoculé en même temps que le précédent avec du virus Chiffalo-homme fait après 2 jours d'incubation un accès parasitaire de 3 jours avec maximum de 10 parasites par champ et le même jour un accès fébrile à 40°.

— Un cobaye ancien Chiffalo-tiques, réinoculé un mois après la fin de son premier accès avec le même virus Chiffalo-tiques, montre après 3 jours d'incubation de rares spirochètes un seul jour (1 par 50 champs).

On remarque que, 2 fois sur 3, cet « accès de prémuni » s'est produit chez des cobayes réinoculés avec le même virus qu'ils avaient reçu une première fois. Ces très légers accès sont des « accès de prémunis ». Ils ont une durée et une intensité très inférieures à celles des accès des cobayes neufs inoculés au même moment avec le même virus.

En résumé, la souche Chiffalo-homme et la souche Chiffalo-tiques se comportent au regard de l'épreuve de la prémunition croisée comme des virus appartenant à la même souche.

II. — *La souche Chiffalo et la souche Kouba prémunissent-elles l'une contre l'autre ?*

On inocule 8 cobayes avec la souche Chiffalo et 8 cobayes avec la souche Kouba. Ils présentent tous des accès fébriles et parasitaires

(1) Les témoins font toujours un accès fébrile et un accès parasitaire intense. Incubation 3 ou 4 jours, durée de l'accès 14 jours, avec spirochètes souvent incomptables en goutte épaisse.

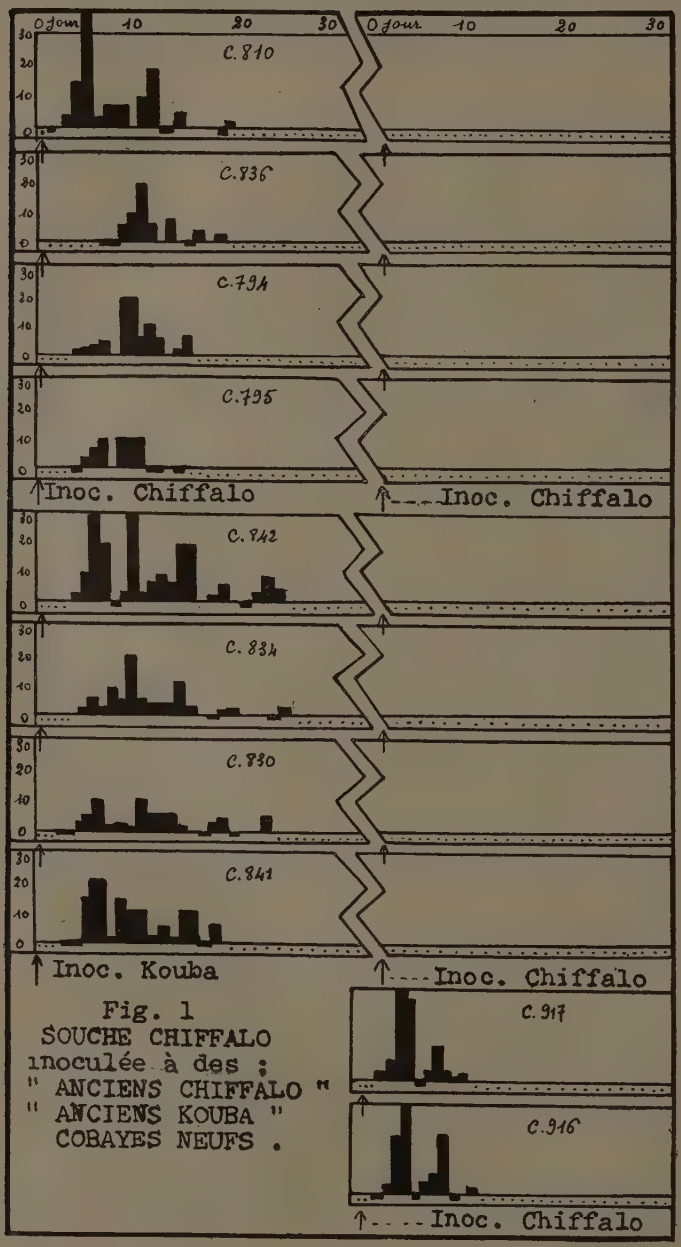


Fig. 1
SOUCHE CHIFFALO
inoculée à des :
" ANCIENS CHIFFALO "
" ANCIENS KOUBA "
COBAYES NEUFS .

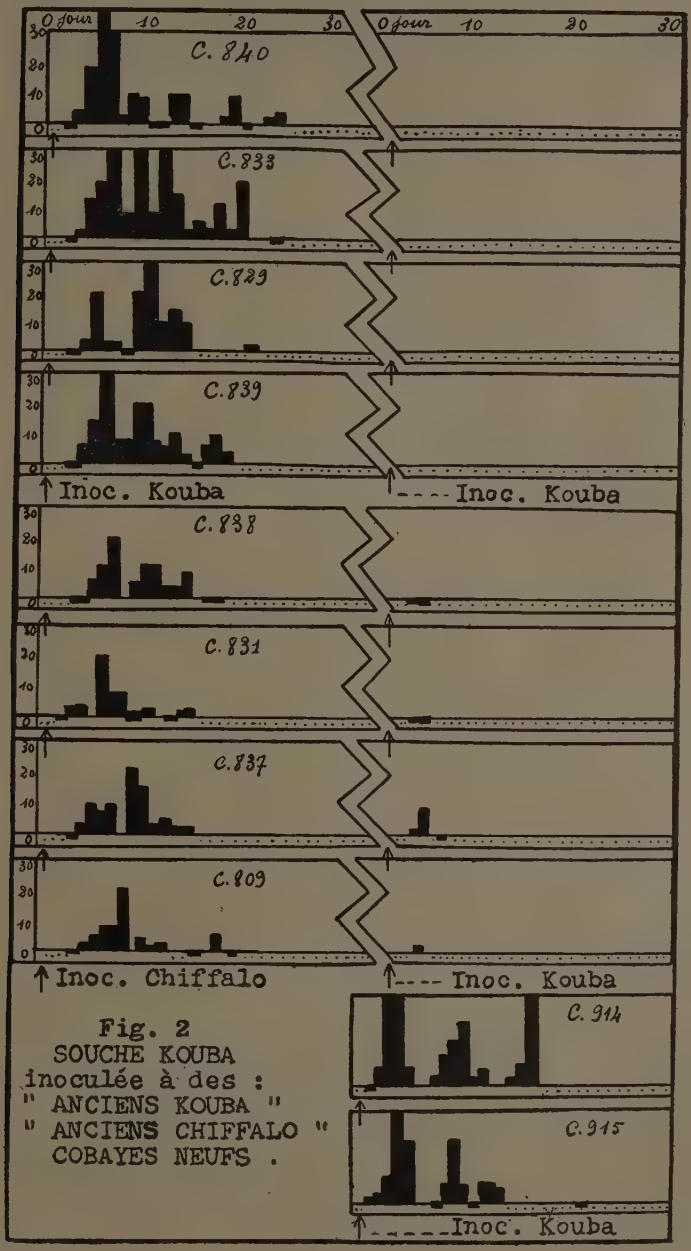


Fig. 2
SOUCHE KOUBA
inoculée à des :
" ANCIENS KOUBA "
" ANCIENS CHIFFALO "
COBAYES NEUFS .

normaux. Un mois environ après la fin de cet accès de première invasion, les 16 cobayes sont réinoculés de la façon suivante :

Du virus Chiffalo est inoculé à 4 anciens Kouba et à 4 anciens Chiffalo, et en même temps à 2 cobayes neufs servant de témoins.

De la même façon, du virus Kouba est inoculé à 4 « anciens Chiffalo », à 4 « anciens Kouba » et également à 2 cobayes neufs qui serviront de témoins. Résultats :

1° Les cobayes neufs témoins font des accès fébriles et des accès parasitaires normaux intenses.

2° Les cobayes qui reçoivent une deuxième fois le même virus qu'ils ont déjà reçu ne présentent aucun accès fébrile ni parasitaire.

3° Les réinoculations croisées en revanche montrent des résultats dissemblables :

a) les 4 cobayes « anciens Kouba » qui reçoivent du virus Chiffalo ne présentent aucun accès fébrile ni parasitaire.

b) Au contraire, les 4 cobayes « anciens Chiffalo » qui reçoivent la souche Kouba présentent un très léger accès parasitaire sans accès fébrile.

Incubation	Accès parasitaire	
	Durée	Nombre maximum des Sp.
2 jours	2 jours	1 sur 4 champs
2 »	2 »	1 sur 5 champs
2 »	4 » (avec 1 rémission)	8 p. champs
3 »	1 »	2 p. champs

Donc la souche Kouba prémunit complètement contre la souche Chiffalo mais la souche Chiffalo ne prémunit que partiellement contre la souche Kouba : les accès qui suivent la réinoculation sont très légers et fugaces, ils décèlent une prémunition réelle mais pas tout à fait complète.

Conformément aux règles indiquées plus haut, nous devons conclure que le virus Chiffalo et le virus Kouba appartiennent à une même souche mais que la souche Kouba a une virulence plus grande que la souche Chiffalo. Cette différence de virulence vient sans doute du fait que la souche Kouba a été isolée du sang du malade depuis moins longtemps que la souche Chiffalo. La souche Kouba est conservée au laboratoire sur le cobaye par transfusion de sang depuis 3 mois tandis que la souche Chiffalo est conservée de la même façon depuis 2 ans et 5 mois.

En résumé, une souche d'origine humaine et une souche d'origine tique isolées à la même époque dans la même localité et conservées au laboratoire depuis 2 ans et demi sont identiques. Une autre souche d'origine humaine, isolée dans une autre localité, et conservée au laboratoire depuis 3 mois seulement appartient, d'après les réactions prémunitives, à la même espèce, mais est plus virulente.

Institut Pasteur d'Algérie.

LE SÉRO-DIAGNOSTIC DE MARTIN ET PETTIT AU TONKIN (RÉSULTATS DE 800 SÉRO-AGGLUTINATIONS)

Par M. VAUCEL

La spirochétose ictéro-hémorragique a été identifiée pour la première fois au Tonkin, chez l'homme en septembre 1934, à l'Hôpital de Lanessan.

Depuis cette date, 4 cas seulement ont été diagnostiqués, sans contestation possible, chez des malades hospitalisés. L'affection n'a atteint que des militaires (3 européens et 1 indigène) et a été contractée dans les garnisons voisines de Hanoï (Thai-Nguyên et Tong).

Le diagnostic a été précisé dans les conditions suivantes :

Cas n° 1 (européen) : spirochétose ictérigène mortelle. Inoculation du liquide céphalo-rachidien positive.

Cas n° 2 (européen) : spirochétose ictérigène bénigne. Séro-agglutination et épreuve des immunisines positives.

Cas n° 3 (indigène) : spirochétose anictérique. Inoculation du sang et séro-agglutination positives.

Cas n° 4 (européen) : spirochétose anictérique avec légère réaction méningée. Inoculation du sang, du liquide céphalo-rachidien positives. Séro-agglutination positive.

Les 3 premiers cas ont été observés en septembre et octobre 1934 (services des docteurs Toullec et Hasle) et malgré que l'attention fut attirée par la suite, et la recherche systématique entreprise chez les suspects, une seule spirochétose a été observée en 1935 (service du docteur Riou).

Environ 50 cobayes ont été inoculés en 1935 (sang, liquide céphalo-rachidien et urines) sans succès, et tous ces résultats négatifs ont été confirmés par l'absence de séro-agglutination chez les convalescents.

Pendant la même période, il semble bien que pas un seul cas clinique de spirochétose ait été observé à l'Hôpital indigène du Protectorat.

L'affection paraissait donc être rare à Hanoï et dans les environs. A moins que particulièrement bénigne, elle n'obligeât pas le malade à se faire hospitaliser.

Nous avons essayé de confirmer cette hypothèse et de connaître la fréquence et la répartition du leptospire d'Inada et Ido en pratiquant aussi souvent que possible le séro-diagnostic de Martin et Pettit, dont la valeur diagnostique est reconnue par tous. Nous avons utilisé dans ce but les sérums adressés à l'Institut Pasteur et provenant de Hanoï et des diverses localités voisines du Delta tonkinois. Quelques sérums nous ont été aussi envoyés de Cochinchine (docteurs Massias et Ragiot).

La souche de leptospire utilisée a été isolée du rat en novembre 1934.

Pour la pratique de toutes nos séro-réactions nous avons adopté la technique décrite par Martin et Pettit (1 cm³ de sérum dilué + 1 cm³ de culture de 6-8 jours). Le taux de dilution positive indiquée ne représente pas une limite, toujours difficile à interpréter, mais correspond à une image ultra-microscopique nette : agglutination des spirochètes en amas globuleux, minimum de spirochètes isolés, lyse évidente laissant souvent le champ microscopique libre. L'aspect « échenillé » des amas, signalé par Mlle Erber, nous a semblé être un excellent signe de réaction positive, et nous avons observé aussi parfois l'existence d'une zone muette dans les tubes de dilution inférieure à 1/100e.

Plus de 800 réactions ont été pratiquées se répartissant de la façon suivante :

A. — Spirochétoses confirmées
(Inoculation positive au cobaye du sang ou liquide céphalo-rachidien).

5 sérums (2 Européens, 3 Indigènes), 5 résultats positifs : 100 0/0. Taux de dilution positive variant de 1/1.000e à 1/20.000e, Moyenne : 1/10.000e. Provenance des sérums positifs : Tong, Thaï-Nguyên, Saïgon, Cholon.

B. — Spirochétoses cliniques nettes
(Inoculation au cobaye négative).

2 sérums (Indigènes), 2 résultats positifs : 100 0/0. Taux de dilution positive variant de 1/300e à 1/20.000e. Moyenne : 1/12.000e. Provenance des sérums positifs : Saïgon.

A ces deux catégories de malades atteints de spirochétose classique correspond donc un taux d'agglutination élevé, indiscutable.

C. — Malades cliniquement suspects de spirochétose.

Nous rangeons dans cette rubrique les sérums provenant de malades pour lesquels le séro-diagnostic de Martin et Pettit a été expressément demandé par le médecin traitant :

198 réactions pour 193 malades :

26 Européens : 0 résultat positif,

167 Indigènes : 10 résultats positifs : 5,9 0/0.

Taux de dilution positive variant de 1/200e à 1.3.000e. Moyenne : 1/1.300e. Provenance des sérums positifs : Tuyên-Quang (8), Travinh (1), Saïgon (1).

Le faible pourcentage des résultats positifs s'explique par le fait que la spirochétose peut revêtir en Indochine et surtout chez les Indigènes, une forme anictérique, de diagnostic délicat, qui n'a pu être précisée que par la pratique de la séro-agglutination. Renseignés par les premiers résultats positifs communiqués, les médecins traitants ont été amenés à multiplier les demandes d'examens et à élargir ainsi le cadre des « suspects ». Parmi ceux-ci il a été dépisté 6 cas de typhus endémique bénin, chez des Européens, se manifestant par la fièvre et l'injection conjonctivale (5 agglutinations de la souche Syrie de *B. Proteus*, 1 agglutination de la souche Kingsbury).

D. — Malades atteints d'affections fébriles indéterminées.

252 sérums { Européens, 63 : 0 résultat positif.
Indigènes, 189 : 7 résultats positifs : 3,7 0/0.

Sur ces 189 sérums d'Indigènes, 37 agglutinaient le B. d'Eberth, et 3 présentaient une réaction de Weil-Félix positive.

Deux sérums agglutinaient, mais à des taux différents : *Leptospira ictero-hemorragiæ* et bacille d'Eberth, et le taux plus élevé pour le leptospire permettait de conclure à une spirochétose actuelle.

151 sérums sont donc à retenir, comme provenant de malades atteints d'affections indéterminées ; ce qui élève le pourcentage des réactions de Martin et Pettit positives à 4,6 0/0. Taux de dilution

positive variant de 1/200e à 1/6.000e. Moyenne : 1/2.240e. Provenance des sérums positifs : Viétri (1), Haïphong (2), Bac-Giang (1), Hanoï (2), Cao-Bang (1).

La moyenne du taux de dilution positive, supérieure à celle des malades « suspects », vient à l'appui de l'hypothèse d'une affection récente, mais peu grave dans la plupart des cas.

Les renseignements fournis par les médecins traitants indiquent que l'ictère a toujours fait défaut. La rechute fébrile n'a pas été signalée ; l'injection conjonctivale n'a été observée qu'une seule fois ; la courbature et les myalgies étaient de règle.

Avec les catégories C et D nous voyons la moyenne du taux de dilution positive s'abaisser. Elle reste cependant supérieure à 1/1.000e.

Il est possible que les sérums contenant peu d'agglutinines aient été prélevés trop tôt au cours de l'évolution de la maladie. Il est plus vraisemblable, et la clinique le prouve, que ce taux peu élevé correspond à une atteinte bénigne. L'hypothèse d'une agglutination de groupe peut aussi être envisagée, et l'existence en Indochine des spirochétoses japonaises est possible.

Il est regrettable que le court séjour des malades dans les hôpitaux n'ait pas permis de suivre la courbe des agglutinines.

E. — Sérums adressés pour réaction de Bordet-Wassermann.

297 sérums { Européens, 60 sérums : 0 résultat positif.
Indigènes, 238 sérums : 13 résultats positifs : 5,4 0/0.

Taux de dilution positive variant de 1/100e à 1/3.000e. Moyenne : 1/930e. Provenance des sérums positifs : Hanoï (9), Tuyên-Quang (2), Sontay (1), Hung-Yên (1).

18 sérums d'Indigènes présentaient un Bordet-Wassermann positif. Aucun de ceux-ci n'agglutinait *L. ictero-hemorragiæ*.

La recherche des antécédents chez les malades positifs n'a donné que des résultats très imprécis. Il a été signalé seulement quelques pyrexies remontant à quelques semaines, parfois à quelques années, sans qu'aucun symptôme permette d'affirmer la spirochétose ictéro-hémorragique.

Deux malades sur les 13 positifs étaient atteints de troubles oculaires qui avaient fait penser à la syphilis (Bordet-Wassermann : négatifs).

F. — Sérums provenant de malades atteints de pyomyosites.

Ayant constaté un séro-diagnostic Martin et Pettit positif avec quelques sérums adressés pour Bordet-Wassermann, mais reconnus, après enquête, provenant de malades atteints de pyomyosite, nous avons été amené à une recherche systématique de la réaction chez les indigènes porteurs d'abcès profonds.

Le docteur Meyer-May, chef du service chirurgical de l'Hôpital du Protectorat a bien voulu s'intéresser à cette question qui fait l'objet d'une communication spéciale.

Disons seulement ici que nous avons obtenu 12 réactions positives pour 54 malades soit 22,2 o/o. Taux de dilution positive variant de 1/100e à 1/1.000e. Moyenne : 1/800e. Provenance des sérums Hanoï, Haïduong, Hung-Yên.

Ici encore, la recherche des antécédents n'a donné que des indications assez vagues. Chez 3 malades l'on a noté cependant un ictère mais sans autre indication. Deux fois la réaction de Bordet-Wassermann était positive et l'un des malades positifs agglutinait également le B. d'Eberth à 1/200e (aggl. *L. ictero-hemorragiæ* 1/500e).

Le pourcentage des réactions positives, comparé à celui fourni par les autres catégories de malades indique nettement qu'il y a dans ces agglutinations du leptospire plus qu'une coïncidence. Il est légitime de penser que la spirochétose peut jouer un rôle dans l'étiologie de la myosite tropicale.

Les catégories E et F fournissent un taux moyen d'agglutination atteignant à peine 1/1.000e, et traduisant l'atteinte déjà un peu ancienne, des malades. Les agglutinations ont toujours été néanmoins excessivement nettes.

G. — Agglutination chez le cobaye.

A la demande du docteur Delbove, de l'Institut Pasteur de Saïgon, nous avons eu l'occasion de pratiquer une agglutination positive avec le sérum d'un cobaye qui n'avait fait, à la suite de l'inoculation d'urines riches en spirochètes, qu'une courte poussée fébrile. Ce sérum agglutinait *L. ictero-hemorragiæ* à la dilution de 1/1.000e. A la même date le séro-diagnostic du malade était positif à 1/20.000e.

Nous avons essayé, par la suite, de mettre en évidence, par la séro-réaction, une affection inapparente du cobaye dans les cas d'inoculation, non suivie de fièvre, de sang ou de L. C. R. de mala-

des suspects ou confirmées. Nous n'avons obtenu aucun résultat sur une vingtaine de cobayes.

H. — Le sérum d'une quinzaine de chiens, en observation à la fourrière de Hanoï n'agglutinait pas *L. ictero-hemorragiæ*.

Conclusions

Nous avons pratiqué plus de 800 séro-diagnostics de Martin et Pettit.

a) La séro-réaction n'a jamais fait défaut dans les spirochétoses confirmées par l'inoculation au cobaye. Elle était toujours fortement positive. Moyenne 1/10.000e.

b) Quelques diagnostics cliniques ont pu être confirmés par la séro-agglutination alors que l'inoculation à l'animal était restée négative. Moyenne des taux de dilution positive : 1/12.000e.

c) Environ 6 o/o des malades considérés comme « suspects » par les médecins traitant ont agglutiné *L. ictero-hemorragiæ*. Ce pourcentage réduit s'explique par le fait que l'affection revêt très souvent au Tonkin une forme anictérique bénigne obligeant à élargir, sans limites précises, le cadre des « suspects ».

Moyenne du taux de dilution : 1/1.300e.

d) 4,6 o/o des sérums adressés pour séro-diagnostic de Widal ou Weil Félix, et restés négatifs, agglutinaient *L. ictero-hemorragiæ*.

La moyenne du taux de dilution positive soit 1/2.300e laisse à penser que la réaction était plutôt l'indice d'une spirochétose actuelle que le témoin d'une affection ancienne.

e) Les sérums adressés pour Bordet-Wassermann agglutinaient le leptospire dans la proportion de 5,4 o/o.

Moyenne du taux de dilution : 1/930e.

Toutes les réactions positives étaient accompagnées d'un Bordet-Wassermann négatif.

f) 22.2 o/o des sérums provenant de malades porteurs de pyomyosite agglutinaient *L. ictero-hemorragiæ*.

Ce fort pourcentage, comparé aux précédents, fait penser que le leptospire joue un rôle dans l'étiologie des myosites tropicales.

Moyenne du taux de dilution : 1/800e.

g) Le séro-diagnostic n'a été positif chez les européens qu'après une infection clinique évidente, ictérique ou méningée.

Par contre, la recherche des antécédents chez les indigènes a révélé que les formes anictériques bénignes de l'affection étaient beaucoup plus fréquentes que les spirochètoses ictérigènes. L'affection semble le plus souvent n'avoir laissé aucun souvenir chez l'indigène ou s'être borné à quelques jours de fièvre, sans ictère.

Sous cette forme, la spirochétose à leptospires (Inada et Ido) paraît relativement fréquente au Tonkin. Nos recherches ont permis de l'identifier à Hanoï, Haïphong, Tuyên-Quang, Viétri, Tong, Thai-Nguyên, Bac-Giang, Cao-Bang, Haiduong, Hung-Yên, Sontay.

Quelques sérums positifs nous ont été aussi adressés de Cochinchine (Saïgon, Cholon, Tra-Vinh).

h) Nos séro-réactions ont été pratiquées selon la technique de Martin et Pettit.

Le taux indiqué d'agglutination positive correspond à une image à l'ultra-microscope d'agglutination très nette (amas globuleux, aspect échenillé, lyse). Nous avons négligé de signaler les taux limites, d'interprétation difficile.

Dans ces conditions la moyenne du taux d'agglutination a été supérieure à 1/10.000e chez les malades atteints de spirochétose classique. Le taux s'abaisse à 1/2.000e et 1/1.000e dans les atteintes légères et tombe au-dessous de 1/1.000e chez les anciens malades (sérums adressés pour Bordet-Wassermann ou provenant de sujets atteints de pyomyosites).

Institut Pasteur d'Hanoï.

Bibliographie

L. Martin, A. Pettit et A. Vaudremer. — *C. R. Soc. Biologie*, 1917, t. LXXX, p. 949.
A. Pettit. — Contribution à l'étude des spirochétides, 1928.
B. Erber. — *C. R. Soc. Biologie*, 1935, t. CXX, p. 618.

LA SPIROCHÉTOSE ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE EST-ELLE RESPONSABLE DE CERTAINES MYOSITES TROPICALES

Par J. MEYER-MAY et M. VAUCEL

Etudiant systématiquement les propriétés agglutinantes du sérum des malades atteints de myosites tropicales, nous avons constaté qu'une fois sur quatre environ, *Leptospira ictero-hemorragiæ* était agglutiné à des taux variant de 1/300e à 1/1.000e.

La présente note a uniquement pour but de rendre compte de ces observations et des recherches particulières auxquelles elles ont donné lieu.

Nous ne nous proposons pas d'étudier les myosites tropicales en général; nous n'avons pas en vue l'étude de leurs étiologies diverses, ni le problème de leur traitement. Ces différentes recherches

ont fait l'objet d'un travail sous presse de l'un de nous, en collaboration avec P. Huard (1). Nous voulons, dans la présente note, nous cantonner dans l'exposé des faits que nous avons observés, concernant les rapports de ces myosites avec la spirochétose ictéro-hémorragique.

Pendant le deuxième semestre de l'année 1935, 54 malades ont été traités dans le service de l'hôpital indigène du Protectorat, dirigé par l'un de nous, pour myosites. Sur ces 54 malades, 12 ont présenté une réaction de Martin et Pettit positive. Nous avons éliminé tous les cas où le diagnostic de myosite n'était pas certain, c'est-à-dire tous les abcès et phlegmons superficiels et même tous les cas où la suppuration, quoique profonde, n'était pas intra-musculaire. Dans quelques cas nous avons procédé à un examen anatomo-pathologique, qui nous a toujours montré qu'il s'agissait bien de fibres musculaires infectées et nécrosées.

Voici ces 12 observations :

Observation n° I. — Nguyen Thi Be, 25 ans, début brutal il y a 2 mois 1/2 par fièvre intense durant 5 à 6 jours. Amélioration de la fièvre. Quelques jours après, apparition d'une tuméfaction dans la région trochantérienne gauche, formant une masse occupant les muscles du tiers supérieur et externe de la cuisse. Actuellement, apyrexie; masse musculaire du quadriceps dure et douloureuse, avec un point de ramollissement au centre.

Formule leucocytaire. Polynucléaires, 94 o/o. Transition, 1 o/o. Mononucléaires, 2 o/o. Lymphocytes, 3 o/o. Wassermann, négatif. Séro-diagnostic de Widal (T. A. B.), négatif. Spirochètes dans les urines, absents. Agglutination du *Leptospira* ictéro-hémorragiæ par le sérum du malade, positive à 1/300e. Incision. Drainage. Staphylocoques dans le pus. Guérison en trois semaines.

En résumé, myosite de la cuisse à Staphylocoques. Fièvre intense sans ictère ni hémorragie, précédant l'apparition d'une myosite. Réaction de M. P. positive.

Observation n° II. — Tran Van Ve, 36 ans, entre pour tuméfaction périnéale droite. Début il y a quatre jours par légère élévation de température et douleur. Actuellement, masse indurée, ramollie au centre dans la moitié droite des muscles périnéaux. En même temps, depuis dix ans hydrocèle gauche. Dans les antécédents, syphilis avouée il y a dix ans. Le malade déclare présenter souvent de l'ictère, ainsi que des urines foncées, rougeâtres (?). Ces crises d'ictère durent quelques jours et disparaissent. Elles coïncident avec des périodes de fatigue. Wassermann négatif. T. A. B., négatif, Weil Félix, négatif. Mais le sérum agglutine *Leptospira ictero-hemorragiæ* au 1/300e. Dans le pus, Staphylocoques. Incision. Guérison en 15 jours.

En conclusion, myosite chez un malade ayant présenté une histoire clinique d'ictère et une réaction de M. P. positive au 1/300e.

(1) Huard et Meyer-May. *Les Myosites tropicales*, 1 vol., Hanoï, 1936.

Observation n° III. — Nguyen Thi Hai, 42 ans, entre à l'hôpital pour tuméfaction de la base du thorax droit, sous l'omoplate, au niveau des insertions du grand dorsal. Début il y a trois semaines, sans signes généraux, par légère tuméfaction douloureuse. Dans les antécédents, subictère périodique avec légères poussées fébriles, sans signes d'hémorragies. Actuellement, masse de myosite dans le grand dorsal. Radio de côtes et de plèvre négative, myosite confirmée par l'examen anatomo-pathologique. Apyrexie. Examen de sang. Polynucléaires, 56 o/o. Eosinophiles, 2 o/o. Transition, 2 o/o. Mononucléaires, 26 o/o. Lymphocytes, 14 o/o. Globules rouges, 3 240.000. Globules blancs, 6.000. Séro T. A. B., négatif. Weil Félix, négatif. Wassermann, négatif. Agglutination *L. ictero-hemorragiæ* positive à 1/750e. Riche parasitisme intestinal. Présence de Staphylocoque doré dans le pus. Vaccination. Petite incision. Drainage.

Conclusion : Myosite du grand dorsal chez une malade ayant présenté des antécédents ictériques et une réaction de M. P. positive à 1/750e.

Observation n° IV. — Tran Nguyen Minh, 32 ans, début il y a 12 jours par douleur dans la fosse iliaque droite et fièvre. Légère atteinte de l'état général à ce moment. Anorexie. Toux. Fatigue. Après cet épisode, au bout de trois ou quatre jours, apparition d'une masse indurée dans le grand oblique du côté droit. Actuellement, cette masse est ramollie au centre et fluctuante. Aucun ictère, aucune hémorragie. Mais, depuis une dizaine d'années, le malade se plaint d'avoir périodiquement de petits accès fébriles qu'il attribue au paludisme. Examen de sang. Polynucléaires, 80 o/o. Eosinophiles, 3 o/o. Transition, 2 o/o. Mononucléaires, 12 o/o. Lymphocytes, 3 o/o. Globules rouges, 3.600.000. Globules blancs, 14.000 Hémoglobine, 85 o/o. Séro T. A. B., négatif. Agglutination *L. ictero-hemorragiæ*, 1/300e. Le pus contient du Staphylocoque. Vaccination. Drainage. Guérison en 15 jours.

En résumé, il s'agit d'une myosite du grand oblique chez un malade ayant une réaction de M. P. positive au 1/300e, mais sans antécédents que l'on puisse nettement rapporter à la spirochétose ictéro-hémorragique.

Observation n° V. — Nguyen Viet Dan, 39 ans, entre à l'hôpital pour tuméfaction douloureuse de la face interne de la cuisse gauche. Début il y a un mois, par douleur et fièvre s'accompagnant d'une urine foncée (?) mais sans ictère. Pas de maladie infectieuse antérieure connue. Progressivement, amélioration des signes généraux, mais persistance d'une température évoluant aux environs de 38°. A l'entrée, tuméfaction douloureuse située en plein dans la masse des muscles adducteurs, sans zone de ramollissement. Mobilisation de la cuisse très difficile et douloureuse. Examen du sang. Polynucléaires, 85 o/o. Mononucléaires, 3 o/o. Lymphocytes, 12 o/o. Bordet-Wassermann, négatif. Globules rouges, 3.300.000. Globules blancs, 8.000. Séro T. A. B., négatif, mais agglutination nette à 1/1.000e de *Leptospira ictero-hemorragiæ*. Traitement vaccinal. Résorption complète sans intervention en 15 jours.

Conclusion : myosite aiguë des adducteurs, guérie par la vaccination au propidon chez un malade présentant une réaction de M. P. positive au 1/1.000e et sans histoire clinique nette de spirochétose.

Observation n° VI. — Tran Thi Tai, 15 ans, entre pour abcès multiples. Le début remonte à 40 jours, par fièvre continue intense qui se

serait atténuée progressivement pour se maintenir à 38° où elle se trouve à son entrée. En même temps, la malade aurait présenté des épistaxis dont elle aurait d'ailleurs souffert souvent au cours de son enfance. Au début, les urines auraient été très foncées. Actuellement, elles sont normales. 25 jours après le début des accidents, apparition de plusieurs abcès dont l'un siège dans la masse lombaire gauche et un autre dans la fesse droite en pleine masse musculaire. Examen de sang. Polynucléaires, 82 o/o. Eosinophiles, 1 o/o. Mononucléaires, 10 o/o. Lymphocytes, 7 o/o. Sérodiagnostic de Widal, négatif. Wassermann, négatif. Agglutination de *L. ictero-hemorragiæ* à 1/300e. Le pus des abcès contient des Staphylocoques à la culture. Incision. Vaccination. Drainage. Guérison.

Conclusion : myosites multiples, à la suite d'une affection aiguë accompagnée d'épistaxis, avec réaction de M. P. positive au 1/300e.

Observation nº VII. — Pham Thai, 14 ans, entre à l'hôpital pour tumeur de la fosse iliaque droite. Début il y a 8 jours par douleur sourde et tuméfaction progressive. Actuellement, tumeur dure à la fosse iliaque droite, paraissant siéger dans la gaine du grand droit La malade aurait présenté il y a un mois un petit épisode fébrile et une hématurie ; l'ictère n'est pas mentionné (La malade, peu intelligente, répond mal aux questions). Examen de sang. Polynucléaires, 70 o/o. Transition, 2 o/o. Mononucléaires, 12 o/o. Lymphocytes, 16 o/o. Globules rouges, 3.700.000. Globules blancs, 8.000. Pas d'hématozoaires. Bordet-Wassermann, négatif. Séro T. A. B., négatif. Agglutination du *Leptospira ictero-hemorragiæ* à 1/800e. Traitement vaccinal. Résorption. Guérison.

Conclusion : Myosite du grand droit chez une malade ayant présenté un mois auparavant un épisode aigu, avec peut-être une hématurie, et ayant une réaction de M. P. positive à 1/800e.

Observation nº VIII. — Nguyen Van Ty, 16 ans entre à l'hôpital pour tuméfaction profonde du mollet droit. Début il y a 8 jours par douleur et fièvre. Puis, apparition d'une tuméfaction, gonflant le mollet et gênant la marche. Aurait eu il y a deux ans une maladie infectieuse indéterminée. Actuellement, tuméfaction profonde des masses musculaires du mollet. Aucun signe décelable de maladie générale. Température oscillante entre 37°6 et 38°6. Examen du sang. Polynucléaires, 79 o/o. Eosinophiles, 3 o/o. Transition, 4 o/o. Mononucléaires, 13 o/o. Lymphocytes, 1 o/o. Globules rouges, 3.360.000. Globules blancs, 8.000. Bordet-Wassermann, négatif. Séro-diagnostic T. A. B., positif à 1/200e. Agglutination de *Leptospira ictero-hemorragiæ* positive à 1/500e. Incision. Staphylocoques à la culture. Vaccination. Drainage. Guérison.

Conclusion : Myosite du mollet droit chez un malade présentant simultanément une agglutination positive au 1/200e pour le B. d'Eberth et une réaction de M. P. nettement positive au 1/500e, sans antécédents cliniques bien évidents.

Observation nº IX. — Vu Van Xuong, 33 ans, entre pour tuméfaction douloureuse au mollet gauche. Début brusque il y a un mois par une petite tuméfaction dure, douloureuse et chaude, petite poussée fébrile vespérale, fatigue, anorexie, urines foncées. Pas d'ictère, pas d'hémorragie. Actuellement, masse de myosite dans le mollet gauche avec rétraction musculaire nécessitant l'extension continue. Signes généraux peu marqués.

Examen de sang : Polynucléaires, 92 o/o. Transition, 2 o/o. Mono-

nucléaires, 14 o/o. Lymphocytes, 2 o/o. Globules rouges, 3.600 000. Globules blancs, 6.000. Hématozoaires, négatif. WASSERMANN. faiblement positif. Séro T. A. B., négatif. WEIL-FÉLIX, négatif. Agglutination de *Leptospira ictero-hemorragiæ* positive au 1/400e. Staphylocoques dans le pus à la culture. Drainage. Vaccin. Guérison.

Conclusion : Myosite du mollet chez un malade présentant à la fois un WASSERMANN légèrement positif et une réaction de M. P., nettement positive. Pas d'antécédents cliniques de spirochétose ictéro-hémorragique bien évidente.

OBSERVATION nº X. — DANG DUY BO, 23 ans, entre pour tuméfaction douloureuse de la cuisse gauche. Début il y a un mois par tuméfaction fessière gagnant le grand trochanter. Cette tuméfaction est douloureuse et s'accompagne d'une température assez élevée avec anorexie et urines foncées. La marche est gênée et douloureuse à cause de la rétraction musculaire. Aucun antécédent digne d'intérêt, à part une furonculose ancienne de date imprécise. Ni ictère, ni hémorragie.

Examen du sang : Polynucléaires, 72 o/o. Eosinophiles, 2 o/o. Transition, 2 o/o. Mononucléaires, 6 o/o. Lymphocytes, 18 o/o. Globules rouges, 3.600.000. Globules blancs, 6 000. WASSERMANN, positif. Séro T. A.B., négatif. WEIL-FÉLIX, négatif. Agglutination de *Leptospira ictero-hemorragiæ* positive à 1/1.000e. Staphylocoques en culture, dans le pus de la myosite Vaccin. Drainage. Guérison.

Conclusion : Myosite fessière chez un malade ayant simultanément un WASSERMANN positif, une réaction de M. P., nettement positive, mais pas d'antécédents cliniques bien nets.

OBSERVATION nº XI. — LIEN THI NGAN, 20 ans, entre à l'hôpital pour une tuméfaction fistulisée siégeant à la face externe de la cuisse et à la fesse droite. Début il y a six mois par tumeur fessière douloureuse et par la fièvre, accompagnée d'amaigrissement et d'atteinte de l'état général. Trois mois avant le début des accidents, la malade a été atteinte de plusieurs accès fébriles durant deux jours, revenant tous les cinq jours et s'accompagnant d'une teinte ictérique de la peau. Actuellement, tumeur fistuleuse, en pleine masse musculaire. Etat général atteint.

Examen du sang : Polynucléaires, 56 o/o. Eosinophiles, 2 o/o Mononucléaires, 14 o/o. Lymphocytes, 28 o/o. Globules rouges, 2.900.000. Globules blancs, 4.000. WASSERMANN, négatif. WEIL-FÉLIX, négatif. Séro T. A. B , négatif. Agglutination de *Leptospira ictero-hemorragiæ* positive à 1/1.000e. Nettoyage. Drainage. Guérison.

Conclusion : Myosite fessière chez une malade ayant présenté un épisode infectieux aigu net avec réaction de M. P., positive au 1/1.000e.

OBSERVATION nº XII. — LUC THI HIEU, 55 ans, entre à l'hôpital pour tuméfaction fessière. Renseignements sur le début imprécis : sur les antécédents, nuls. A l'entrée, tuméfaction douloureuse en pleine masse fessière.

Examen du sang : Polynucléaires, 86 o/o. Eosinophiles, 6 o/o. Mononucléaires, 12 o/o. Lymphocytes, 2 o/o. Globules rouges, 2.900.000. Globules blancs, 6.000. Hématozoaires, négatif. T. A. B., négatif. Agglutination de *Leptospira ictero-hemorragiæ* positive à 1/400e. WEIL-FÉLIX, négatif. Dans le pus de l'abcès drainé. Streptocoques. Vaccination. Guérison.

Conclusion : Myosite de la fesse chez une malade présentant une agglutination de M. P..., positive au 1/400e.

Le tableau suivant résume ces observations :

N°	Siège	Antécéd. fébr.	Antécéd. ictér.	Wass.	T. A. B.	Leptospire	Ag. Path.
I	Cuisse. . . .	(+)	(—)	(—)	(—)	1/300	Staph.
II	Périné . . .	(+)	(+)	(—)	(—)	1/300	Staph.
III	Gr. dors. . . .	(+)	(+)	(—)	(—)	1/750	Staph.
IV	Fos. il. d. . .	(+)	(—)	(—)	(—)	1/300	Staph.
V	Cuisse g. . .	(+)	(—)	(—)	(—)	1/1.000	?
VI	Abc. mult. . .	(+)	(—)	(—)	(—)	1/300	Staph.
VII	Fos. il. d. . .	(+)	(?)	(—)	(—)	1/800	?
VIII	Mollet d. . .	(+)	(—)	(—)	1/200	1/500	Staph.
IX	Mollet g. . .	(+)	(—)	(+)	(—)	1/400	Staph.
X	Cuisse g. . .	(+)	(—)	(+)	(—)	1/1.000	Staph.
XI	Fesse d. . . .	(+)	(+)	(—)	(—)	1/1.000	?
XII	Fesse	(+)	(—)	(—)	(—)	1/400	Strep.

Conclusions

Comme nous l'avons déjà dit, ces 12 cas font partie d'un total de 54 observations réunies dans le deuxième semestre de l'année 1935. Les antécédents ictériques ont été rencontrés trois fois d'une manière indiscutable. Dans les autres cas, il nous a été impossible de retrouver cliniquement la raison des propriétés agglutinantes du sérum. Chez deux malades, le Wassermann était positif, mais l'allure clinique de l'affection n'était pas celle d'une myosite syphilitique, et dans les deux cas l'agglutination vis-à-vis de *L. ictero-hemorragiæ* était particulièrement nette. Même réflexion en ce qui concerne l'étiologie possible de la fièvre typhoïde dans l'observation n° VIII.

L'agent pathogène a été sept fois le Staphylocoque, une fois le Streptocoque. Il n'a pas été recherché dans les autres cas. Cette prédominance du Staphylocoque doré est banale pour qui étudie les myosites tropicales.

Trois fois les malades guérirent sans incisions et résorbèrent d'énormes masses indurées intramusculaires par le seul effet du vaccin (propidon).

De ce qui précède avons nous le droit de conclure que la spirochétose ictéro-hémorragique évidente ou méconnue, prédispose à la myosite si fréquente en pays tropical?

L'infection par *L. ictero-hemorragiæ* est-elle suivie d'une période d' « anergie » facilitant le rôle pyogène du Staphylocoque doré et sa localisation au niveau d'hémorragies musculaires interstitielles?

Ou bien l'infection par le Staphylocoque met-elle en lumière une spirochétose lointaine par la réviviscence d'anciens anticorps?

Nous ne pouvons émettre que des hypothèses.

La recherche des antécédents chez les malades n'a permis de relever qu'à trois reprises un épisode infectieux rappelant plus ou moins la spirochétose ictéro-hémorragique. Mais l'un de nous est arrivé aux mêmes conclusions à propos d'une enquête plus vaste portant sur 800 sérums du Tonkin. La forme ictérique de la leptospirose paraît bien être l'exception chez les indigènes, et l'affection reste le plus souvent méconnue parmi les nombreux « accès de fièvre » présentés par les malades interrogés.

Le taux d'agglutination assez faible (moyenne 1/800e) semble indiquer que l'infection par *L. ictero-hemorragiæ* remontait déjà à une date assez éloignée ou avait été sans gravité. Il ne paraît pas qu'il puisse s'agir d'une agglutination de groupe qui garderait d'ailleurs, du point de vue étiologique le même intérêt.

Toutes les séro-réactions ont été pratiquées selon l'ancienne technique de Martin et Pettit (1 cm³ de sérum dilué + 1 cm³ de culture).

Nous insistons sur le fait que l'indication du taux de dilution positive s'entend pour une image ultra-microscopique très nette d'agglutination des leptospires (amas globuleux, minimum de spirochètes libres). Il est regrettable que la difficulté de suivre régulièrement les malades indigènes nous ait privé du contrôle de la courbe des agglutinines.

Quoiqu'il en soit, le pourcentage des résultats positifs s'élevant à 22,2 o/o est très nettement supérieur à celui obtenu chez les témoins (6 o/o chez les malades cliniquement suspects de spirochétose; 4,6 o/o chez les malades atteints d'affections fébriles indéterminées; 5,4 o/o pour les sérums adressés à l'Institut Pasteur pour réaction B. W.).

Il y a certainement dans ces faits mieux qu'une coïncidence et il apparaît bien que comme la syphilis ou la fièvre typhoïde, la spirochétose ictéro-hémorragique puisse jouer un rôle non encore élucidé, dans l'étiologie des myosites tropicales.

(*Hôpital du Protectorat et Institut Pasteur de Hanoï*).

EFFET DE LA SPLÉNECTOMIE DANS L'ANAPLASMOSE DU MOUTON

Par F. LESTOQUARD, A. DONATIEN et Ch. SALORD

De nombreux travaux ont établi l'action qu'exerce la splénectomie sur les infections causées par des hématozoaires endoglobulaires au stade d'infection chronique, c'est-à-dire au moment où la prémunition est acquise.

Cette action a été reconnue pour toutes les infections à hématozoaires endoglobulaires causées par les *Piroplasmidæ*, les *Anaplasmidæ*, *Theileria mutans*, *Th. recondita*, *Bartonella*, *Eperythrozoon ;* seules les theilérioses pathogènes à *Th. parva* et *Th. dispar* font exception.

D'une manière générale, la splénectomie et suivie d'un accès de rechute plus ou moins violent, accompagné de fièvre et caractérisé par un parasitisme intense. L'animal meurt ou guérit et, dans ce dernier cas, peu à peu des suppléances s'établissent et la prémunition s'installe à nouveau (1). En quelques semaines au maximum, tout rentre dans l'ordre. Il est des cas cependant où les événements sont plus compliqués. C'est ce que nous avons pu établir en ce qui concerne *Anaplasma ovis*, en observant quotidiennement après splénectomie, deux moutons, respectivement pendant 24 et 22 mois.

Voici les observations détaillées de ces deux moutons.

I. — *Mouton 734*. En observation du 19 novembre 1931 au 20 novembre 1933.

Splénectomie le 19 novembre 1931. Accès de *Babesiella ovis*, les 22, 23, et 24 novembre. A partir du 25 novembre, premier accès d'anaplasmose. Durée 51 jours. Maximum parasitaire 300 o/oo hématies. Maximum thermique 41°4 Rémission de 7 jours. A partir du 22 janvier 1932, 2e accès parasitaire, durée 15 jours, maximum 450 o/oo hématies avec température. Rémission de 13 jours. A partir du 19 février, 3e accès parasitaire. Durée 35 jours, maximum 150 o/oo hématies avec température. Rémission de 12 jours. A partir du 7 avril, 4e accès, durée 18 jours, maximum 400 o/oo hématies avec température. Rémission, 1 jour. A partir du 26 avril, 5e accès, durée 26 jours, maximum 350 o/oo hématies avec température. Rémission 1 jour. A partir du 23 mai, 6e accès, durée 13 jours, maximum parasitaire 200 o/oo hématies avec température. Rémission 1 jour. A partir du 6 juin, 7e accès, durée 33 jours, maximum parasitaire 250 o/oo hématies avec température. Rémission de 35 jours. A

(1) A. Donatien et F. Lestoquard. Influence de la splénectomie sur les piroplasmoses des herbivores. *C. R. Soc. Biol.*, t. CIV, 1930, p. 864; L. Parrot, A. Donatien, F. Lestoquard. Rate et prémunition. *Loc. cit.*, t. CIV, 1930, p. 866.

partir du 14 août, 8e accès, durée 21 jours, maximum 100 o/oo hématies avec température. Rémission 3 jours. A partir du 7 septembre, 9e accès, durée 109 jours, maximum 250 o/oo hématies à trois reprises sans température. Rémission de 23 jours. A partir du 20 janvier 1933, 10e accès, durée 19 jours, maximum parasitaire 60 o/oo hématies, sans température. Rémission 5 jours. A partir du 13 février, 11e accès, durée 24 jours, maximum parasitaire 150 o/oo hématies avec température. Rémission 11 jours. A partir du 20 mars, 12e accès, durée 20 jours, maximum parasitaire 60 o/oo hématies avec température. Rémission 9 jours. A partir du 18 avril, 13e accès, durée 12 jours, maximum parasitaire 50 o/oo hématies, sans température. Rémission 23 jours. A partir du 23 mai, 14e accès, durée 19 jours maximum parasitaire 50 o/oo hématies, sans température. Rémission 40 jours. A partir du 21 juillet, 15e accès, durée 23 jours, maximum parasitaire 60 o/oo hématies sans température. Rémission 15 jours. A partir du 28 août, 16e accès, durée 82 jours, maximum parasitaire 130 o/oo hématies sans température.

II. — *Mouton 904*. En observation du 25 janvier 1932 au 20 novembre 1935.

Splénectomie le 29 janvier 1932. A partir du 10 février, premier accès d'anaplasmose, durée 25 jours, maximum parasitaire 250 o/oo hématies, avec température. Rémission 5 jours. A partir du 2 mars, 2e accès, durée 14 jours, maximum parasitaire 130 o/oo hématies, avec température. Rémission 7 jours. A partir du 23 mars, 3e accès, durée 32 jours, maximum parasitaire 50 o/oo hématies avec température. Rémission 8 jours. A partir du 2 mai, 4e accès, durée 20 jours, maximum parasitaire 100 o/oo hématies avec température. Rémission 71 jours. A partir du 10 août, 5e accès, durée 8 jours, maximum parasitaire 50 o/oo hématies avec température. Rémission 9 jours. A partir du 19 août, 6e accès, durée 8 jours, maximum parasitaire 50 o/oo hématies avec forte température. Rémission 16 jours. A partir du 12 septembre, 7e accès, durée 13 jours, maximum parasitaire 50 o/oo hématies, avec température. Rémission 9 jours. A partir du 4 octobre, 8e accès, durée 10 jours, maximum parasitaire 50 o/oo hématies sans température. Rémision de 128 jours. A partir du 20 février 1933, 9e accès, durée 7 jours, maximum parasitaire 50 o/oo hématies sans température. Rémission 52 jours. A partir du 20 avril, 10e accès, durée 4 jours, maximum parasitaire 50/oo hématies, sans température. Rémission 22 jours. A partir du 16 mai, 11e accès, durée 13 jours, maximum 50 o/oo hématies, avec température. Rémission de 116 jours. A partir du 22 septembre 12 accès, durée 17 jours, maximum parasitaire 50 o/oo hématies, sans température. Rémission 22 jours. A partir du 1er novembre, 13e accès, durée 16 jours, maximum parasitaire 50 o/oo hématies sans température.

Au cours de 24 mois d'observation le mouton n° 734 a donc présenté 16 accès parasitaires séparés par 15 rémissions et au cours de 22 mois d'observation le mouton n° 904 a présenté 13 accès parasitaires séparés par 12 rémissions. En considérant que nous comptons comme jours de rémission ceux où l'examen du sang ne révélait que moins de 10 anaplasmes sur 1.000 hématies on peut dire que pendant toute la durée de l'observation l'infection parasitaire a été constante, mais d'importance variable.

Remarquons en outre que la courbe des accès parasitaires chez les deux moutons présente la même allure générale avec, sensiblement, le même nombre d'accès dans le même temps. Il faut noter cependant que pour le mouton 904 les accès parasitaires ont été moins violents, plus courts et qu'au contraire les rémissions ont été souvent de plus longue durée. Il semble que ces différences peuvent être attribuées à l'âge des sujets. Au moment de la splénectomie, le mouton n° 734 était âgé de 15 mois environ, et le mouton n° 904 était âgé de six mois seulement (1).

Mais au total, après splénectomie, l'infection à *A. ovis* a évolué d'identique manière chez nos deux sujets : accès parasitaires nombreux coupés de rémissions d'importance variable sans que l'on puisse déceler un rythme ou une règle quelconques, déterminant leur gravité ou leur fréquence. Dans certaines limites tout au moins, l'évolution de ces infections à *A. ovis* après splénectomie est comparable à l'évolution des infections à trypanosomes.

Il semble donc permis de conclure que dans le cas d'*A. ovis* il ne s'établit aucune suppléance après la splénectomie. Cette opération n'aboutit pas seulement à suspendre temporairement la prémunition : elle la supprime définitivement.

Ces observations de longue durée permettent de dégager une notion nouvelle spéciale aux anaplasmes et ajoutent aux différences nombreuses qui distinguent si nettement les *Anaplasmidæ* des autres hématozoaires endoglobulaires.

En résumé : la splénectomie donne des résultats variables suivant les espèces parasitaires considérées. Trois éventualités sont possibles :

1° Dans le cas des *Piroplasmidæ* (*Piroplasma* ss, *Babesiella*, *Nuttalia*), des *Theileria* non pathogènes (*Theileria mutans* et *Th. recondita*), des *Bartonella* et des *Eperythrozoon*, la splénectomie provoque seulement la suspension temporaire de la prémunition.

2° Dans le cas des *Anaplasmidæ*, la splénectomie détermine la suppression définitive de la prémunition, tout au moins en ce qui concerne *A. ovis*.

3° Dans le cas des *Theileria* pathogènes (*Theileria parva* et *Th. dispar*) la splénectomie ne paraît pas avoir d'action sur la prémunition.

Institut Pasteur d'Algérie.

(1) Il convient de rappeler que l'accès d'anaplasmose présenté par un mouton non splénectomisé est constitué par une réaction thermique et une réaction parasitaire uniques, sans rechute postérieure, au cours de la prémunition qui lui fait suite.

UN CAS DE PLEURÉSIE HÉMORRAGIQUE D'ORIGINE PALUDÉENNE

Par E. ZIMINE

La malade Marie S. de 24 ans, mariée, d'origine russe, villageoise, nouvellement venue en Abazie, toujours en bonne santé, ainsi que tous les membres de la famille, tombe malade pour la première fois de paludisme le 1/XI/1933. Entrée à la clinique de l'Institut de maladies Tropicales de Soukhoum le 20/XI/1933, on l'amena dans un état grave, presque sans connaissance. Les antécédents ne révèlent rien, en particulier aucun traumatisme. Dans son sang on trouve une quantité innombrable de *plasmodium malariæ* (*pl. quartana*). Séjour à la clinique de l'Institut jusqu'au 11/II/1934. Du 5/XII au 6/XII toute la cavité plurale gauche se remplit d'un exsudat. La ponction exploratrice décèle un liquide hémorragique. Un œdème du visage, de la main gauche et des pieds augmente progressivement. A l'Institut on la traite seulement par la quinine. Aussitôt la température baisse, arrive à la normale, les œdèmes disparaissent, l'état général s'améliore visiblement. A la percussion, on note une submatité à l'angle de l'omoplate gauche, faisant place à une matité absolue vers la base du poumon. La malade ayant quitté la clinique a repris le travail et se trouve sous ma surveillance, en traitement jusqu'au mois d'août 1934. L'examen définitif à l'auscultation et à la percussion a démontré une résolution absolue de l'épanchement pleural, sans persistance d'aucune trace de pleurésie. Pendant les 77 jours de l'hospitalisation de la malade les analyses du sang, pour le paludisme et des urines furent quotidiennes. L'analyse générale du sang a eu lieu dix fois. La ponction pleurale huit fois. Le sédiment du liquide pleural subissait des examens morphologiques, physicochimiques et bactériologiques très détaillés. Chaque fois, on constatait la présence d'une grande quantité d'hématies, des plasmodies libres ou englobées par les macrophages et les neutrophiles. Tout à côté des petits monticules d'hémosidérine on constatait la présence du pigment paludéen intra et extracellulaire. Les bactéries ont toujours fait défaut. L'examen bactériologique, ainsi que l'ensemencement du sédiment ont donné des résultats négatifs. Les cobayes deux fois inoculés par voie péritoniale sont restés indemnes. Selon les données du laboratoire très minutieuses, une surveillance très prolongée, sa guérison complète après le traitement par la quinine, ce cas de pleurésie hémorragi-

que doit être considéré comme une complication rare provoquée par le parasite de la malaria. C'est précisément la coexistence de l'hémosidérine avec une grande quantité de pigment paludéen, qui plaide en faveur de la nature spécifique de l'affection et est la preuve indéniable de l'activité vitale des hématozoaires du paludisme.

Laboratoire de Protozoologie de l'Institut des Maladies Tropicales (Soukhoum, Abazie).

OBSERVATIONS DE QUELQUES CAS DE NÉPHRITE QUARTANE AVEC SYNDROME DE RÉTENTION CHLORURÉE

Par H. SICAULT et H. NESSERLIN

Nous avons observé à l'Hôpital Moulay Youssef de Rabat, au cours de l'année 1935, 14 cas de fièvre quarte chez des adultes et nous avons été frappés de la fréquence relative des atteintes rénales chez ces malades.

Les néphrites paludéennes vraies déjà entrevues par Hippocrate dans son traité *des airs, des eaux, des lieux*, par Strauss, Mannenberg et Heindenheim n'ont été nettement individualisées que par Kelsch et Kiener en Algérie. Ces derniers auteurs ont décrit deux types de néphrite : néphrite diffuse glomérulaire avec petit rein scléreux et néphrite à granulations de Bright avec gros rein blanc granuleux. Pour eux le processus de début serait glomérulaire et la sclérose pigmentaire d'abord périglomérulaire atteindrait ensuite le parenchyme.

Mais ni ces auteurs, ni Sinton qui a bien étudié l'albuminurie palustre, ni Jancso et Engel qui ont publié une importante monographie basée sur l'observation de trente et un cas de néphrites paludéennes, n'ont décrit la néphrite quartane subaiguë avec albuminurie et syndrome de rétention chlorurée.

Cette forme clinique a été individualisée par Surbeck aux Indes Néerlandaises et depuis, Della Torre, Korteweg, Watson et Clarke en ont publié de nouveaux cas.

C'est à ce type de néphrite que nous croyons pouvoir rattacher nos observations.

Observation n° 1. — Mohamed ben Said, 28 ans, entre à l'hôpital le 16 décembre 1935, pour accès fébrile, antécédents paludéens et au cours de l'été affection fébrile ayant duré un mois et s'étant accompagnée d'ictère, la maladie actuelle remonte à huit jours, à l'examen le malade apparaît légèrement anémique, subictérique, bouffissure très nette des paupières, œdème léger des membres inférieurs, le foie est normal, non

douloureux, la rate est percutable à l'auscultation, murmure vésiculaire normal, bruits cardiaques réguliers avec cependant un souffle systolique dans la région apexienne sans propagation et vraisemblablement anorganique, la tension artérielle est de 11-7 avec un indice de 4 et une Pr. m. de 8 (Pachon), le pouls est à 92, la température est à 39°1 au matin, les urines sont très chargées, foncées, peu abondantes, leur examen révèle 1 g. 60 d'albumine, pas de glucose, pas de sels ni de pigments biliaires, dans le culot de centrifugation on trouve des cylindres granuleux, des leucocytes, des hématies. L'examen du sang montre un grand nombre de schizontes, de gamètes et de mérozoïtes de *Pl. quartanum*, l'urobiline sanguine est de 9 mg., le Bordet-Wassermann est négatif, l'urée sanguine est de 0,45 par litre.

Le traitement a consisté uniquement en une médication antimalarique (2 ampoules de Quinothorium et 0 g. 03 de Præquine par jour pendant cinq jours, Quinimax 0 g. 50 *per os* pendant les cinq jours qui suivent, accompagnés d'un régime déchloruré). Dès le septième jour les hématozoaires avaient disparu, la diurèse se faisait plus abondamment et la quantité d'urine émise dans les 24 heures variait entre deux litres et deux litres et demi à partir de ce moment. Le dixième jour les urines contenaient encore 0,50 d'albumine et dans le culot de centrifugation il y avait toujours des cylindres granuleux, des leucocytes, des hématies, nous y avons décelé aussi du pigment mélanique.

Le douzième jour de son hospitalisation le malade fait une angine ; la température monte à 38°8. Le quinzième jour se produit un épistaxis ; l'albuminurie est de 1 g. 20 avec, dans le culot de centrifugation, des cylindres hyalins et granuleux, des leucocytes et un grand nombre d'hématies. Une otite vient compliquer l'angine et au dix-septième jour apparaissent des taches purpuriques nombreuses sur les avant-bras et les jambes, le reste du corps restant intact. En même temps les articulations des poignets, des genoux et du coup de pied sont douloureuses et œdématiées. C'est en somme le tableau clinique du purpura rhumatoïde infectieux. Mais malgré ces incidents et l'aggravation de l'albuminurie et de l'hématurie, la diurèse reste bonne (deux litres à deux litres et demi) jusqu'au vingt deuxième jour de l'hospitalisation. A ce moment le malade est pris de vomissements bilieux, les urines se font plus chargées et plus rares et atteignent à peine 200 cm³ en 24 heures. Le lendemain après une thérapeutique comportant ventouses scarifiées lombaires, injection de sérum glucosé hypertonique et lactose *per os* une amélioration se fait sentir (un litre d'urine en 24 heures), mais l'urée sanguine est montée à 0,76. L'examen du culot urinaire montre en abondance des hématies et des cylindres. L'albuminurie atteint 1 g. 60. Enfin, dans les jours qui suivent, la diurèse redevient normale ; le purpura et les manifestations articulaires ont complètement disparu le vingt-cinquième jour. Au trentième jour le taux d'albumine est de 1 g. avec présence d'hématies et de cylindres. Le trente-cinquième jour la quantité d'albumine est de 0 g. 25 et on ne trouve plus de cylindres ni d'hématies dans le culot urinaire. Enfin le quarantième jour, sur sa demande le malade quitte l'hôpital. Ses urines contiennent encore 0 g. 60 d'albumine mais ni cylindres ni hématies.

Nous sommes d'avis que dans ce cas il s'est agi d'une néphrite quartane réagissant admirablement au traitement antipaludique et sur laquelle est venue se greffer une angine qui a été le point de départ d'une série d'épiphénomènes de nature infectieuse : otite, purpura, entraînant un syndrome d'anurie aiguë.

Observation n° 2. — Lahoussine Ben Mohamed, 30 ans, entre à l'hôpital le 21 novembre pour néphrite albuminurique fébrile, l'examen clinique montre un œdème généralisé, accentué surtout aux paupières, à la face, aux mains, la paroi abdominale, les bourses et les membres inférieurs, le faciès est pâle, anémique, le foie normal comme dimensions n'est pas douloureux, la rate percutable ne dépasse pas les fausses côtes, les bruits du cœur sont normaux et réguliers. La tension artérielle est de 14, 9,5 avec un indice de 7 (Pachon), le pouls est à 96, la température monté à 38°3 le soir, l'auscultation donne les premiers jours des signes de congestion de la base droite, puis de la base gauche et quelques râles de bronchite, les urines sont rares très chargées et ont l'aspect typique de bouillon sale, l'albuminurie est notable (IG, 20), pas de sucre ; le culot de centrifugation montre des leucocytes et des cylindres granuleux. Dans le sang périphérique nous trouvons en abondance des schizontes et des gamètes de *Pl. quartanum* et des schizontes de *Pl. falciparum*. L'urée sanguine est de 0 g. 50 par litre, le Bordet-Wassermann (Hecht et Meinike) est positive.

Le traitement a été purement symptomatique pendant les six premiers jours, avant l'examen hématologique (régime hypochloruré, chlorure de calcium et digitaline). Une fois connues les données de l'examen microscopique du sang nous avons jugé intéressant de suspendre tout traitement diurétique ; le malade fut soumis à un régime sans sel et à un traitement antipaludique (injection de 5 ampoules de Quinimax à 0,10 par jour pendant huit jours puis 0 g. 20 de Quinacrine et 0 g. 02 de Prœquine pendant sept autres jours, enfin Quinimax *per os* (0 g. 50) pendant les quatre derniers jours). Par ce traitement d'épreuve nous avons essayé d'éliminer la syphilis des facteurs étiologiques qui auraient pu être retenus chez ce malade. *A priori* : l'albuminurie relativement faible, la fièvre initiale qui avait précédé les phénomènes néphritiques constituaient à nos yeux de très fortes présomptions contre la nature syphilitique de cette affection. L'évolution de la maladie nous a donné raison. En effet, le régime et le traitement antimalarique ont fait diminuer les œdèmes dès la fin de la première semaine, tandis que les urines augmentaient en quantité et s'éclaircissaient (1 l. 5 à 2 l. par jour), vers la fin du premier septenaire nous avons enregistré un léger fléchissement du myocarde se traduisant par une baisse de la tension artérielle (13-9,5) et un assourdissement du premier bruit, onze jours après le début de ce traitement, les urines ne contenaient plus d'albumine mais il persistait un léger œdème malléolaire qui, le seizième jour, avait disparu. Les phénomènes cardiaques rentraient dans l'ordre, la tension artérielle remontait ; les hématozoaires avaient disparu du sang périphérique le neuvième jour du traitement. Le traitement antisyphilitique fut entrepris par la suite.

Le malade sort le 21 janvier 1936 ; les divers examens d'urine ont montré l'absence d'albumine.

Observation n° 3. — Mohamed Ben Abdallah, 40 ans, entré le 23 juillet, antécédents paludéens : en été 1934, fièvre avec frissons, à type quarte, pendant un mois et demi, maladie actuelle : accès fébriles depuis trois semaines, à l'examen le malade apparaît adynamique, la face légèrement bouffie, œdème accentué des jambes et des pieds, rien à signaler au cœur et aux poumons, la rate déborde de deux travers de doigts, les urines contiennent une grande quantité d'albumine (indosée) mais pas de sucre, l'examen du sang révèle la présence de schizontes et de corps en rosace de *Pl. quartanum* et des schizontes de *Pl. falciparum*.

Le traitement consiste uniquement en injections de Quinimax (3 g. en cinq jours) et 0,30 de Quinacrine plus 0,02 de Prœquine pendant cinq autres jours, théobromine (1 g) à partir du septième jour, les œdèmes diminuent et le quatorzième jour du traitement les urines contiennent encore des traces d'albumine qui disparaissent le vingtième jour, à cette date les œdèmes des membres inférieurs sont complètement résorbés.

Nous n'avons plus décelé d'hématozoaires dans le sang périphérique à patir du huitième jour de traitement.

Observation nº 4. — Mohamed Ben Said, 45 ans, entré à l'hôpital le 26 octobre pour insuffisance cardiaque, malade depuis trois mois il présente actuellement des œdèmes des membres inférieurs, le foie est normal non douloureux, la rate n'est pas palpable mais l'hypochondre gauche est sensible au toucher, les bruits cardiaques sont assourdis, on institue le traitement toni-cardiaque à la digitaline et la théobromine, mais la température se maintient toujours entre 37° et 38°, nous pratiquons un examen hématologique le septième jour qui nous montre des schizontes et des gamètes de *Pl. quartanum*, le Bordet-Wassermann est négatif, un examen des urines révèle la présence d'albumine, l'urée sanguine est de 0,30 par litre, huit jours après son entrée à l'hôpital nous instituons le traitement antimalarique, les hématozoaires disparaissent le huitième jour du traitement en même temps que régressent les œdèmes des membres inférieurs, il ne persiste qu'un œdème périmalléaire, le traitement toni-cardiaque est repris, un mois et demi après le début du traitement, l'examen des urines montre encore des traces d'albumine qui ne disparaissent qu'à la fin du deuxième mois.

Observation nº 5. — Embark Ben Abli, 35 ans. Entré à l'hôpital le 6 janvier 1936 pour fièvre avec œdème des jambes et de la face, pas d'antécédents paludéens confirmés. La maladie actuelle remonte à un mois. L'état général est bon, le faciès légèrement anémique avec subictère des conjonctives. On note également un œdème léger des paupières et des malléoles. Le foie déborde de deux travers de doigts ; la rate arrive jusqu'à l'ombilic. A l'auscultation pas de bruits anormaux, ni au cœur ni aux poumons, la tension artérielle est de 17,9 au Pachon (p. m. 11) (indice 4,5), la température est de 39°5, les urines contiennent 0 g. 40 d'albumine. Dans le culot urinaire on décèle des leucocytes et des cylindres hyalins et granuleux, l'urée sanguine est de 0,36, le Bordet-Wassermann est négatif, l'examen microscopique du sang montre la présence de schizontes, de gamètes et de mérozoïtes de *Pl. quartanum*. Le malade est soumis au régime déchloruré et reçoit un traitement antipaludique (0,80 de Quinodyl *pro die* pendant cinq jours, puis 0.30 de Quinacrine et 0,03 de Prœquine pendant cinq autres jours). Les hématozoaires disparaissent le neuvième jour en même temps que les œdèmes de la face et des malléoles. Les urines sont claires, abondantes (jusqu'à 3 l. 750). En même temps l'albuminurie disparaît.

S'agit-il dans ces cas de néphrite ou de néphrose ? Il semble bien qu'au début, dans son degré le plus léger, il s'agisse d'une néphropathie simple, sans syndrome d'insuffisance fonctionnelle, caractérisée simplement par la présence d'albumine dans les urines.

Les observations suivantes montrent les différents stades de l'atteinte rénale depuis l'albuminurie simple jusqu'à la néphrite constituée.

Observation nº 6. — Larbi Ben Mohamed, 25 ans, entré à l'hôpital le 16 décembre pour paludisme, antécédents paludéens, la maladie actuelle dure depuis cinq mois, frissons et douleurs abdominales, état général bon, foie petit, douloureux, rate douloureuse, mobile, descendant jusqu'à l'ombilic, pas d'œdèmes, tension artérielle 12,5-7 (p. m. 8 et indice 3,5, Pachon), le pouls est à 80, la température oscille autour de 37°, les urines contiennent de l'albumine quantité indosable) et pas de glucose, l'examen hématologique révèle la présence de schizontes et de gamètes de *Pl. quartanum*, le Bordet-Wassermann est négatif, après cinq jours de traitement (2 ampoules de Quinothorium et o g. 03 de Præquine *pro die*) les hématozoaires disparaissent, l'albuminurie subsiste jusqu'au onzième jour.

Observation nº 7. — Salah Ben Larbi, 30 ans, entré à l'hôpital le 20 novembre pour fièvre, antécédents paludéens, depuis quinze jours présente des accès fébriles. Etat général assez bon, teint légèrement anémique, rate débordant de trois travers de doigts le rebord costal, foie douloureux à la palpation, non augmenté de volume, œdème léger des extrémités inférieures, tension artérielle 12,5 au Pachon avec indice de 6, pouls lent et irrégulier (52 à la minute, la température est de 38°1, à l'auscultation, bruits du cœur normaux avec quelques extrasystoles, quelques râles de congestion aux bases, les urines contiennent de l'albumine (indosée) en quantité appréciable et des leucocytes. L'urée sanguine est de o g. 36, l'examen du sang révèle la présence de schizontes, de gamètes et de mérozoïtes de *Pl. quartanum*. Les hématozoaires ne disparaissent que le douzième jour du traitement (quinine colloïdale et quinacrine-rhodopræquine). Nous n'avons pu effectuer à la sortie la recherche de l'albumine urinaire.

Il s'agit dans l'observation 6, d'une néphropathie simple au sens de Rathery et Froment ou d'une néphrose pour les auteurs allemands, résultant, sinon d'un trouble du métabolisme comme la néphrose lipoïdique d'Estein du moins, d'un trouble dans l'excrétion pigmentaire. Le rein régulatenr du milieu intérieur n'est atteint dans ce cas que secondairement lorsque la production pigmentaire est énorme ce qui est bien le cas dans ces formes de quarte très riches en parasites. A un stade ultérieur cette néphropathie simple devient néphrite légère lorsqu'il s'y surajoute comme dans l'observation nº 7 une insuffisance fonctionnelle du rein à peine marquée (œdème malléolaire). Elle devient néphrite constituée dans les observations 1, 2, 3, 4, 5.

Dans l'observation nº 2 le Bordet-Wassermann est positif dans le sang périphérique, mais le syndrome d'insuffisance rénale disparaît avant tout traitement antisyphilitique, en même temps que

les hématozoaires. Dans les autres observations les BORDET-WASSERMANN sont négatifs.

Ainsi nous pouvons éliminer facilement les causes de néphrite autres que la quarte sans nous attarder même sur cette discussion diagnostique. Ces observations sont d'ailleurs entièrement comparables à celles de SÜRBECK qui sous le nom de *quartana nephrosis adolescentem ac infantum* a décrit une affection caractérisée par un syndrome clinique de rétention chlorurée avec oligurie, œdème plus ou moins généralisé, présence dans le sang périphérique de nombreux schizontes et gamètes de *Pl. quartanum* et disparition rapide du syndrome d'insuffisance rénale sous l'action du spécifique antipaludique.

La seule différence que nous ayons constatée entre ces observations et les nôtres est le fait qu'il s'agissait dans les Indes-Néerlandaises d'enfants ou d'adolescents, alors qu'au Maroc, nous avions affaire à des adultes dont l'un même avait dépassé la quarantaine.

*
* *

Nous avons basé notre diagnostic de néphrite quartane, dans les cinq premières observations qui viennent d'être rapportées, sur les signes pathognomoniques suivants : atteinte rénale caractérisée par de l'albuminurie à des taux variant entre quelques centigrammes et plus de 1 g. par litre ; présence de cylindres et syndrome parallèle de rétention chlorurée avec œdèmes et oligurie ; paludisme vérifié hématologiquement dans chacun de ces cas par la présence de très nombreux schizontes et gamètes de *Pl. quartanum* dans le sang périphérique.

Le rapport de cause à effet entre le paludisme et la néphrite est prouvé : par la présence de pigment mélanique dans le culot urinaire (vérification par l'épreuve des acides et du sulfure d'ammonium, Obs. n° 1) : par l'influence remarquable du traitement antipaludique qui, *dans tous les cas*, fait régresser les œdèmes et l'albuminurie dans un délai plus ou ou moins long (deux mois dans l'observation n° 4) même dans les observations n° 3 et n° 4 où les malades n'ont pas été soumis à un régime déchloruré.

Une polyurie appréciable (jusqu'à 3 l. 75 dans l'observation n° 5) est constamment mise en évidence dès la fin du traitement antipaludique.

Le pronostic est généralement bénin. Cependant SURBECK a publié l'observation d'un malade atteint de néphrite quartane avec œdème généralisé et ascite prise pour du béri-béri et qui malgré la thérapeutique quinique entreprise tardivement, a entraîné la mort.

Le traitement de ces néphropathies est très simple et tous les produits que nous avons employés, quinine ou médicaments synthétiques, ont été remarquablement tolérés par l'organisme.

Travaux de l'Institut d'Hygiène du Maroc.

Bibliographie

Clarke. — Quartan malaria and nephritis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, 1929, vol. 23, n° 3.
Della Torre. — Nefrite malarica de infezione quartanaria. *Riv. di Malariologia*, 1932.
Engel. — *Sur la néphrite du paludisme.* Congrès d'Alger, mai 1930.
Gisholi. — Malarial nephritis, 1930. *Riv. di malariologia*, 1929, n° 2.
Jancso et d'Engel (R.). — Sur la néphrite dans le paludisme. *Riv. di malariologia Roma*, 1931, n° 1.
Korteweg. — 600.3.1933. Nephrose da malaria quartana.
Marra Quintana. — *Formes œdémateuses de quarte.* 6e réunion Soc. Argentine de Pathologie, Reg. du Nord.
Manson Bahr (Ph.) et May Bury (L.-M). — The association of quartan malaria with nephritis. *Trans. roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.* London 1927, t. XXI, p. 131.
Melnotte. — Contribution à l'étude des atteintes rénales au cours du paludisme. *Archives de Médecine et Ph. Militaires*, août-septembre 1931.
Struthers (E. B.). — Nephritis with œdema caused by malignan malaria. *Trop. Dis. Bull.* London, 1929.
Surbeck. — On renal reactions and nephritis the course of malarial infections. *Riv. di malariologia.* Roma, 1931, n° 2.
Surbeck. — *Wer gevaller von quartana nephritis geweesk Tidj. Nederl. Indie.* 1929, D 69.
Surbeck. — *Réactions rénales et néphrites malariques observées aux Indes Orientales Néerlandaises.* Congrès d'Alger, 1930.
Waldorp (C. P. Y.), et Bordo (C. A.). — Los nefropatias en los paludicos. *Med. Germ. Hisp. Amer.* Berlin, 1927, n° 8.
Watson. — Action de la quarte sur le rein. *Trop. Dis. Bull.*, may 1932.
Kelsch et Kiener. — *Traité des maladies des pays chauds.* Baillière et fils, 1889.

LES RELATIONS ENTRE L'HOTE ET LE PARASITE DANS LE PALUDISME

Considérations générales sur l'immunité et la virulence.

(Premier mémoire)

Par Ch. MOCHKOVSKI

Avant de procéder à l'analyse des problèmes dans un domaine particulier, il est indispensable de se faire une idée plus exacte des conceptions générales du problème en question pour obtenir un point de départ.

Invité à faire une leçon sur l'immunité dans le paludisme au Cours International de malariologie à Singapour, nous nous sommes trouvé devant la nécessité de préciser la notion de quelques termes usuels. L'invitation de faire un rapport dans la Société Médicale britannique (*British Medical Association-Malayan Branch*) nous a donné l'occasion d'approfondir l'examen du problème du point de vue général. Ayant continué ces études depuis lors, nous sommes arrivé à dresser un aperçu succinct des notions de l'immunologie générale qui nous sert de base dans nos recherches spéciales concernant les relations entre le parasite et l'hôte dans le paludisme et dans quelques autres maladies infectieuses.

Les considérations générales que j'ai l'honneur de vous exposer comme introduction à ma conférence ne possèdent par conséquent qu'une valeur auxiliaire et limitée.

Considérations générales sur l'immunité et la virulence.

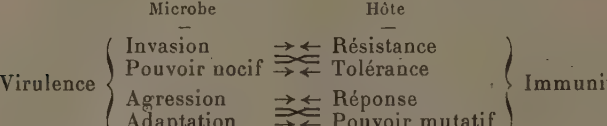
Les relations entre l'hôte et le parasite se traduisent par les phénomènes de la *virulence* du parasite et de l'*immunité* de l'hôte. Les deux aspects de ces relations, la virulence et l'immunité, sont des phénomènes réciproques qui n'ont de sens que l'un envers l'autre. La virulence et l'immunité sont ainsi des valeurs relatives.

Le terme immunité est parfois employé pour indiquer le résultat de la concurrence de la virulence et l'immunité dans le sens indiqué plus haut ou le rapport entre les propriétés de l'hôte et du parasite. De ce point de vue on parle souvent d'une immunité absolue quand la maladie ne peut se développer chez l'organisme en question et d'une immunité relative quand la manifestation de l'infection est possible dans une certaine mesure ou dans certaines conditions. On parle enfin d'une absence d'immunité quand la maladie se manifeste chaque fois qu'il y a contact entre le parasite et l'hôte.

Or, il est évident que, même dans le dernier cas, le macroorganisme possède quelques moyens de défense et que le développement des microbes ne se produit jamais sans opposition de la part de l'hôte. Par conséquent les phénomènes de l'immunité existent même dans les cas où l'organisme ne reste pas exempt de la maladie.

Nous distinguerons ce sens du terme immunité qui vise le résultat, l'absence de la maladie, du sens plus limité dans lequel nous l'avons déjà employé plus haut notamment pour désigner les propriétés de l'organisme-hôte exercées envers le parasite. Dans ce dernier sens l'immunité n'est qu'un côté de la médaille dont l'autre est la virulence.

L'analyse des conceptions fondamentales de l'immunologie nous montre que l'immunité comme la virulence sont des phénomènes complexes dont les éléments révèlent un parallélisme net et une réciprocité mutuelle. La « structure » de ces phénomènes et les relations mutuelles de leurs éléments peuvent être représentées ainsi :



Les flèches indiquent la réciprocité des facteurs de l'hôte et du parasite. Les lignes obliques pointillées la correspondance terminologique du même phénomène considérée du point de vue tantôt de l'hôte, tantôt du parasite (voir plus loin).

De la part du microbe on peut distinguer comme facteurs constituants de sa *virulence* : 1) le pouvoir d'*invasion* qui est l'aptitude à franchir les barrières de l'organisme et à se multiplier dans son système ; ou le pouvoir de pulluler au niveau de la porte d'entrée (ce qui correspond à la « virulence locale » de Ramon). Le pouvoir d'invasion comprend également la compatibilité avec les conditions chimiques et physiques dans l'organisme de l'hôte et l'affinité pour les substances nutritives accessibles pour le microbe dans le milieu interne de l'organisme-hôte ; 2) le *pouvoir nocif* qui est le pouvoir de causer une action nocive, pathogène entravant les fonctions normales de l'organisme de l'hôte ; 3) le pouvoir d'*agression* qui est le pouvoir d'influencer les moyens de défense de l'organisme-hôte et en général de modifier le milieu dans un sens favorable (effet ecphylactique de Wright) ou défavorable pour le microbe ; 4) le pouvoir d'*adaptation* qui est le pouvoir de s'adapter et d'échapper aux influences nocives du macroorganisme.

De la part de l'organisme-hôte on peut opposer à ces facultés du microorganisme : 1) la *résistance* qui est l'opposé du pouvoir d'invasion et qui représente la faculté de l'hôte de s'opposer à la pénétration des parasites, d'entraver leur pullulation et de diminuer leur nombre ; la résistance dépend non seulement des « moyens de défense active » comme anticorps, phagocytose, etc. ; c'est en général le pouvoir d'opposer au parasite un milieu défavorable du point de vue des conditions physico-chimiques, de la richesse en matières nuisibles au parasite, de l'absence des substances indispensables pour le développement du parasite ; chaque altération du métabolisme de l'hôte, chaque modification de son

milieu interne peut changer sa résistance en rendant les conditions plus favorables pour un parasite et moins favorables pour un autre ; 2) la *tolérance* qui est l'opposé du pouvoir nocif du microbe et qui représente le pouvoir de supporter l'action nocive du parasite ou de ses produits ; 3) la *réponse* qui est la réflection du pouvoir agressif du microbe et qui représente l'aptitude d'augmenter (réponse positive) ou de diminuer (réponse négative) la résistance ou la tolérance et en général de réagir sous l'influence du parasite ou de ses produits ; c'est le pouvoir de produire des anticorps, de varier l'activité des éléments réticulo-histiocytaires, de changer la stabilité des colloïdes de l'organisme, de modifier le métabolisme, etc. ; 4) le *pouvoir mutatif* qui entraîne l'adaptation du parasite ; c'est le pouvoir d'influer sur les propriétés biologiques du microbe, sur son pouvoir de résister dans les conditions du milieu interne de l'organisme. L'ensemble de ces facultés constitue l'*immunité* au sens large du terme.

Il faut évidemment se rendre compte que cette différenciation de la virulence et de l'immunité n'est qu'artificielle et schématique et que les facteurs divers que nous distinguons dans chacun de ces phénomènes ne sont pas absolument indépendants. Au contraire, ces éléments sont étroitement liés l'un à l'autre. Par exemple, dans les domaines de la virulence, le pouvoir d'agression et le pouvoir nocif sont très nettement interdépendants. Dans beaucoup de cas l'agression est d'autant plus positive c'est-à-dire l'incitation de la réponse est d'autant plus énergique que le pouvoir pathogène est plus prononcé. Une liaison étroite existe également entre le pouvoir d'adaptation et le pouvoir d'invasion, l'adaptation n'indiquant qu'une augmentation du pouvoir d'invasion c'est-à-dire de la faculté du microbe de se propager dans le milieu donné.

Nous avons des relations semblables entre les facteurs de l'immunité. La tolérance et la résistance sont étroitement liées l'une à l'autre : une tolérance diminuée amène vite à la chute de la résistance. L'action mutative se rapproche également de la résistance car une adaptation du parasite n'aura lieu que sous l'influence des conditions d'existence difficiles pour le microbe et favorisant la sélection.

La terminologie adoptée part du point de vue de l'hôte. Si nous l'envisageons du point de vue du parasite nous trouvons les relations suivantes (qui sont indiquées sur le schéma par des lignes obliques). Le pouvoir d'invasion c'est la tolérance du microbe, car c'est son pouvoir de supporter l'action nocive ou inhibitrice de la part de l'organisme-hôte. Le pouvoir d'agression du microbe c'est son action mutative, c'est-à-dire sa faculté de modifier les conditions dans le système de l'hôte. Le pouvoir d'adaptation du para-

site c'est sa réponse. Le pouvoir nocif doit être considéré comme la résistance du microbe, la résistance étant définie comme le pouvoir de s'opposer à l'évolution et à l'existence normale de l'organisme partenaire.

Remarques additionnelles à propos de la terminologie. — La *réceptivité* ou la *susceptibilité* est la fonction inverse de la résistance. La *sensibilité* est l'inverse de la tolérance. La *réponse* peut être positive ou négative. Elle peut aussi être différenciée en réponse de résistance et réponse de tolérance. Les deux modalités de la réponse ne doivent pas toujours aller exactement dans la même direction ou atteindre le même degré. Comme on le voit par exemple dans les observations récentes de Schüffner, Swellengrebel, Annecke et de Meillon, la réponse peut dans certaines conditions se manifester par une augmentation de la résistance (indigènes de Java), tandis que dans d'autres conditions elle se traduit par une augmentation de la tolérance (indigènes de l'Afrique du Sud) — ce qui correspond à la différence de « Parasitenimmunität » et « Giftimmunität » établie depuis longtemps par les auteurs allemands.

L'ensemble de la résistance et de la tolérance de l'organisme à un moment donné définit le degré de son *immunité actuelle*. Le degré de l'immunité actuelle au moment même de la pénétration du parasite avant que l'action réciproque ait commencé est l'*immunité primaire* qui correspond à l'*autarcesis* de Aycock. Le degré d'immunité résultant de la réponse à l'infection peut être nommé *immunité secondaire*. L'*immunité passive* est l'immunité actuelle créée par l'introduction artificielle des anticorps. L'immunité secondaire est *résiduelle* si elle continue après l'élimination complète du parasite. Elle est *interactive* si elle se maintient seulement tant que l'action réciproque de l'hôte et du parasite continue. L'immunité interactive équivaut à la *prémunition* de Sergent. L'*immunité potentielle* c'est l'aptitude d'atteindre rapidement une forte immunité actuelle par une réponse prompte.

Le sort du microorganisme arrivé à un contact avec le macroorganisme et l'évolution des événements qui suivent dépendent des rapports entre la virulence du microbe et l'immunité de l'hôte. En dehors de ces facteurs, c'est encore le facteur de la quantité du virus qui influe sur l'issue de l'interaction du parasite et de l'hôte. Le facteur quantitatif peut modifier les rapports entre le microbe et l'hôte. Un grand nombre de parasites d'un pouvoir d'invasion bas peut parfois vaincre la résistance de l'hôte qui ne serait pas vaincue par un nombre plus faible des mêmes parasites. La réponse de l'hôte se développant en même temps que la pullulation des parasites, c'est la quantité des microbes introduits dans l'organisme qui va décider de l'issue de la concurrence des deux processus : multi-

plication du parasite d'une part et renforcement de l'immunité de l'hôte de l'autre part.

Les rapports mutuels de ces 3 facteurs : virulence du parasite, immunité de l'hôte et quantité de virus sont très nettement prononcés dans le paludisme dont l'évolution peut assumer des formes très différentes d'après le jeu de ces facteurs.

En analysant les relations réciproques de ces facteurs, on arrive à voir clair dans les questions qui surgissent devant le malariologue lorsqu'il aborde le problème compliqué des relations entre l'hôte et le parasite dans le paludisme. Parmi ces questions on pourrait indiquer les variations journalières et saisonnières dans ces relations, l'origine des rechutes, la nature de la longue latence dans la tierce bénigne, etc., etc. Nous traiterons aujourd'hui une seule de ces questions, celle de la nature de la latence, et de l'incubation prolongée dans la tierce bénigne.

Institut de Médecine Tropicale. Moscou.

TABLEAU SYNOPTIQUE POUR LA DÉTERMINATION RAPIDE DES ANOPHÈLES D'ASIE (RÉGIONS ORIENTALE ET EXTRÊME-ORIENTALE)

1. ADULTES.

Par M. TREILLARD

Nous avons donné il y a quelque temps un tableau synoptique des Anophèles rencontrés en Indochine. On a depuis identifié au Tonkin une espèce qui ne s'y trouve pas représentée : *A.* (*myzomyia*) *culicifacies*. Nous avons recombiné un tableau comprenant, cette fois, toutes les espèces reconnues jusqu'ici sur le continent et les iles asiatiques, et dont quelques-unes sont susceptibles d'être retrouvées dans les colonies françaises. Nous dirons quelques mots sur le mode d'emploi de ce tableau et au sujet des dénominations d'espèces que certains seront peut-être étonnés de n'y point trouver (1).

(1) Nous avons été heureux de voir que nos tableaux ont été fort appréciés par M. Puri, entomologiste du Malaria Survey de l'Inde et qu'il s'en est très largement inspiré pour composer des synopsis relatifs aux espèces indiennes, adultes et larves, *(Rec. of. Malar. Surv. Ind., sept. 1935)*, en y ajoutant seulement quelques détails complémentaires dont nous n'avons pas jugé utile de compliquer, toutefois, notre présent tableau.

I

Répétons d'abord que ce tableau ne donne que des diagrammes conventionnels, schématiques et synthétiques, des caractères différentiels et non pas une représentation plus ou moins exacte de la morphologie et des dessins véritables de ces caractères.

Les distinctions morphologiques ou anatomiques qui ont présidé à la répartition en sous-genres étroites, ou groupes, souvent délicates à apprécier, n'ont pas été indiquées comme n'ayant pas d'utilité immédiate pour la détermination rapide, seul but de ce tableau. Au demeurant, quelques-uns des principaux de ces caractères ressortiront par eux-mêmes, de la simple considération des diagrammes.

1. *Pattes antérieures.* — Il n'y a que deux éventualités à considérer : soit la teinte noire ou foncée générale (compte non tenu des légers éclaircissements de teinte difficilement visibles aux articulations), soit l'existence de taches, anneaux, plus ou moins blancs ou délimités, mais toujours nettement visibles, au plus avec une faible loupe à main.

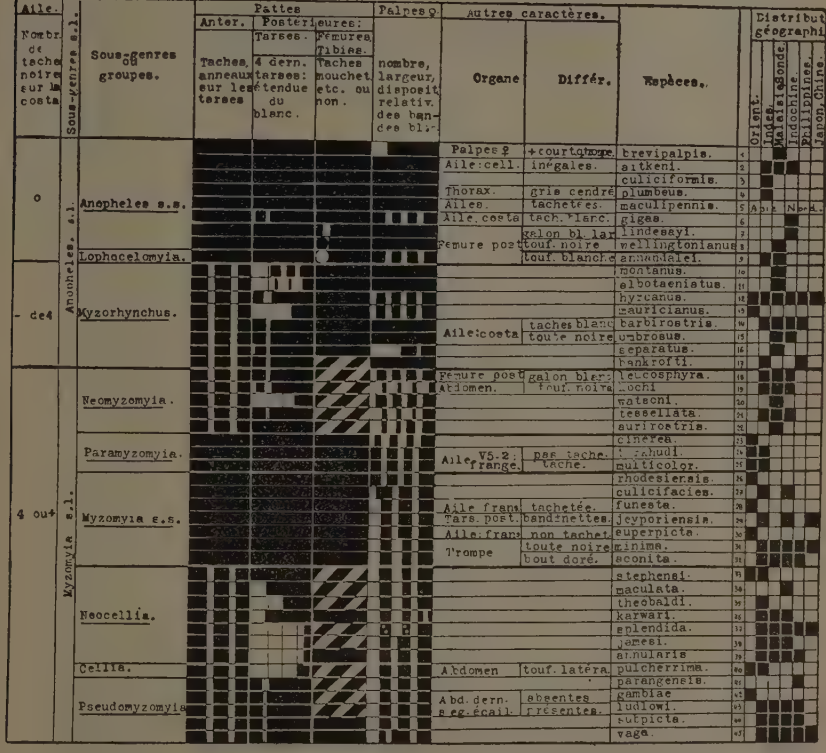
2. *Pattes postérieures* : *derniers tarses.* — Il faut examiner ces tarses en partant de l'extrémité de la patte postérieure (vers la gauche du tableau), et ne considérer que le premier changement de teinte que l'on rencontre dans cet examen de la patte de bas en haut. Seul, en effet, (sauf quelques exceptions qui se comprendront toutes seules) ce premier changement de teinte a été représenté. Par exemple lorsque la teinte blanche s'étend sur les deux derniers tarses sans interruption, mais est arrêtée par la teinte noire du tarse 3 (espèce n° 35), on ne s'inquiète plus des réapparitions de la teinte blanche sur le reste de la patte, et, sur le tableau, le blanc est seulement indiqué sur les deux derniers tarses.

3. *Pattes postérieures* : *fémurs et tibias.* — Là encore deux alternatives seulement : soit absence de blanc, soit présence de blanc, sous des formes variées (anneaux, taches, galons, mouchetures, plus ou moins bien délimités) qui sont représentés par un seul signe, purement conventionnel. Pour les espèces n^{os} 7, 8 et 9 le signe spécial est défini dans la colonne : autres caractères.

4. *Palpes* ♀. — Ici, de même, les dimensions et la place des bandes blanches ne sont pas représentées exactement, mais on a voulu seulement indiquer les quelques grandes combinaisons que l'on rencontre dans le nombre et les dimensions relatives de ces bandes (par exemple : une grosse bande et deux petites, deux

grosses et une petite, etc.) Noter que, comme pour les pattes, l'extrémité distale du palpe se trouve vers la gauche du tableau.

5. *Caractères complémentaires.* — Ils sont aisés à voir avec une petite loupe.



6. *Répartition géographique.* — Elle permet d'éliminer, dès l'abord, un certain nombre de déterminations possibles. Nous avons séparé certaines régions que l'on réunit souvent, comme les Iles Philippines et les Iles de la Sonde et la Malaisie.

II

Nous n'avons pas représenté sur le tableau un certain nombre d'espèces ou de variétés que l'on rencontre plus ou moins fréquemment en Asie. Ainsi (sans parler des races physiologiques du *macu-*

lipennis) nous n'avons pas jugé utile, dans un but de simplification, de représenter le *sacharovi* (*elutus*), considéré comme une variété de *maculipennis*, non plus que les espèces méditerranéennes du sous-genre Anophèles à ailes non tachetées comme le *claviger* (*bifurcatus*), l'*algériensis* et le *marteri*.

Parmi les espèces proprement asiatiques, on ne trouvera pas les variétés plus ou moins rares de *gigas* (à palpes noires par exemple), ni l'*asiaticus* très proche de l'*annandalei*, non plus que les variétés assez nombreuses de l'*hyrcanus*, qui se différencient par de menus détails de coloration des tarses et des ailes. On n'y verra pas non plus le *moghulensis* si proche du *superpictus*, ni le *willmori*, allié du *maculatus*, ni le *ramsayi*, voisin du *jamesi* ; enfin, le groupe de l'*annularis* est représenté par ce seul anophèle car ses alliés (*schuffneri*, *pallidus*, *philippinensis*) sont maintenant considérés comme de ses variétés, étant données les faibles différences constatées, ainsi que les formes de passage rencontrées.

Quant aux espèces alliées, sous-espèces et variétés des deux grands groupes *minimus-aconitus* (*listoni*, *fluviatilis*, *varuna*, *filipinæ*, *mangyanus*, etc.) et *rossi-ludlowi* (*subpictus-indefinitus*, *vagus-limosus*, *malayensis*, *sundaicus*, *litoralis*, etc.) nous en traiterons ailleurs, vu l'importance et la complexité de cette question.

ENVENIMATION NEURO-MYOPATHIQUE PAR LA MORSURE D'UNE SCOLOPENDRE

Par E. ESCOMEL

Nous avons le plaisir de présenter notre première observation au Pérou, d'envenimation neuro-myopathique, par la morsure d'une Scolopendre (*Scolopendra* sp.) qui présente quelques analogies avec les Arachnidismes (*Latrodectus mactans* et *Mastophora gasteracanthoides*) que nous avons étudié précédemment.

Le malade H. L. R., qui dirige la construction de la route qui part de la ville de Huanuco (Pérou) vers la région forestière, et a une distance de 12 km. seulement de cette ville, nous dit qu'ayant fait tomber un arbre, celui-ci éleva dans sa chute une partie de ses racines, et avec elles un groupe nombreux de Scolopendres.

Le malade, sans s'en préoccuper, monta sur le tronc tombé, près des racines, en sentant alors, sur la partie inférieure de la jambe gauche, la morsure d'un animal, qu'il vit et tua ; c'était une des multiples scolopendres mises à jour par la chute de l'arbre.

Peu d'instants après il commença à sentir une démangeaison, qui se changea en sensation de tension premièrement et en douleur ensuite.

Un gonflement rapide envahit la jambe et le pied qui atteint un volume considérable, avec coloration rouge-violacée, dans laquelle on apercevait la place de la morsure.

Il est à noter, que deux jours après, le ganglion crural gauche était hypertrophié.

Le malade se montra un peu déprimé.

Il fit un traitement très léger, par des compresses humides, et au bout de quatre jours l'œdème commença à s'amoindrir ; la couleur violacée s'éclaircit et les symptômes locaux diminuèrent successivement, exception faite du ganglion qui restait volumineux.

L'œdème n'a laissé d'autre trace, qu'une simple hyperchromie de la peau, un mois après la morsure par l'animal.

Le 17 décembre, c'est-à-dire dix jours après l'accident, et lorsque tout paraissait rentrer dans l'ordre, il ressentit, tout d'un coup, une forte céphalalgie, et après une excitation nerveuse brève, il tomba dans une dépression psycho-musculaire profonde, à tel point, que cet homme fort et très actif, ne pouvait même pas bouger dans le lit par suite de l'inaction invincible qu'il ressentait.

Cette dépression se caractérisait par une grande torpeur dans la conception des idées et dans la rémémoration des faits ; incapacité de coordination, avec de l'insomnie absolue pendant plusieurs jours, le tout accompagné par une telle anorexie, qu'il ne pouvait ingérer que quelques liquides. De temps en temps il avait des frissons ou plutôt des secousses, suivies d'une plus forte dépression.

Le regard était vague et la parole rare et péniblement émise.

Peu à peu, il sortit de cet état jusqu'à ce qu'il put faire le voyage à Lima.

Le 6 janvier il vint à ma consultation, accompagné par une autre personne qui, en le soutenant par un bras, l'aidait à marcher.

Cet aspect d'homme profondément asthénique, faisait contraste avec sa contexture musculeuse.

Son regard vague se fixait sur moi avec une certaine lenteur.

Il se levait de son siège avec peine ; non pas par la douleur, mais par le manque d'énergie.

Sa démarche était forcée et ralentie.

Le signe de Romberg manquait.

Les réflexes musculaires étaient conservés quoique un peu diminués.

La sensibilité au toucher, à la douleur et à la température était conservée.

L'odorat, un peu amoindri.

Les pupilles un peu contractées. Signe d'Argill-Robertson négatif.

Signe de Kernig négatif, de même que le Babinsky.

La force musculaire sur sa main droite, était de 75 au dynamomètre ; sur la gauche de 70 ; devant être, pour sa contexture, au moins de 100 pour la première et de 95 pour la seconde.

Les battements cardiaques étaient de 60 par minute, avec un rythme régulier, mais avec diminution d'énergie.

La pression artérielle avait un minima de 9 et un maxima de 12 ; donc : asthénie cardiaque marquée.

Le malade se fatigue facilement avec les mouvements et présente une dyspnée faible, expression du besoin compensateur de la défectueuse irrigation pulmonaire.

Les poumons sans râles. Le foie légèrement congestionné. Rate normale. Tube digestif asthénique. Urine foncée, faiblement albuminurique, sans cylindres rénaux, avec de l'indican en excès, de l'urobiline et un excès de bases xantiques, symptomatiques de la disfonction entéro-hépatique. De l'excès d'acide urique et des vestiges d'acide dyacétique.

La nuit précédente il put dormir pendant 4 heures, après une longue insomnie.

Par les symptômes que je viens de décrire, et par la détermination de la cause étiologique, le cas est bien compris dans le cadre pathologique des envenimations par la morsure de quelques articulés (Arachnides, Scorpionides, Scolopendrides) à forme *neuro-myopathique* avec action évidente non seulement sur le névraxe, mais aussi sur les systèmes musculaires lisse et strié.

Comme traitement, nous avons prescrit un *traitement curatif* : qui dans le cas actuel consiste surtout à aider la plus efficace élimination du poison retenu, au moyen des diurétiques et des boissons abondantes.

A rétablir la fonction antitoxique, par les composés à base de substances hépatique et surrénale.

A tonifier le système neuro-musculaire, par les glycérophosphates, la kola, la noix vomique, et si l'asthénie cardiaque le demande nous ajoutons la digitaline, la caféine, la spartéine et l'huile camphrée.

Nous prescrivons les somnifères, pour combattre l'insomnie et lorsque le système neuro-musculaire commence à se désintoxiquer et à se rétablir, je prescris le massage des muscles et enfin l'électricité.

Traitement préventif. — Lors de mes études sur les morsures par les araignées, j'ai prescrit, les attouchements avec la solution saturée de permanganate de potasse, aussitôt que l'individu se sent mordu ; ces attouchements se feront trois fois par jour, sur les parties gonflées, et non seulement contre le poison des araignées, mais aussi contre celui des Scorpions, des Scolopendres, des moustiques, et autres animaux capables d'envenimer l'homme par ses moyens d'attaque.

J'ordonne en même temps de boire, une cuillerée de solution de permanganate à 1/1.000e toutes les heures, jusqu'à disparition des symptômes.

Je conseille d'avoir toujours du permanganate, chez soi, chez tous les fermiers et campagnards, pour agir avec rapidité et efficience dans les cas sus-mentionnés.

MÉMOIRES

ETUDE D'UN FOYER DE TYPHUS ENDÉMIQUE D'ORIGINE MURINE

Par P. LÉPINE et N. LORANDO

Les observations cliniques de typhus endémique (typhus bénin ou murin) se sont multipliées depuis la constatation en 1931 (1) de l'existence de rats porteurs de virus exanthématique dans certains quartiers d'Athènes et l'observation (2) d'un malade, recueillie dans le service de l'un de nous à l'Hôpital Français d'Athènes, démontrant l'existence du typhus endémique sur le continent européen et rattachant ainsi à l'endémicité murine de l'Ancien Monde les cas de typhus observés à bord des navires de guerre à Toulon depuis 1927 dans des conditions analogues à celles rencontrées au Mexique. Depuis lors, pour ne parler que du bassin méditerranéen, le typhus murin a été observé en Syrie, en Turquie, en Egypte, en Tunisie, au Maroc. Mais, si l'existence de typhus endémique sur l'ancien continent est un fait admis aujourd'hui, à part le cas particulier des navires de guerre à Toulon qui a été longuement étudié par nos confrères de la marine et quelques faits rapportés par l'un de nous (3), il a été procédé davantage à la publication d'observations isolées qu'à l'étude systématique des foyers de typhus.

C'est pourquoi nous croyons intéressant de relater quelques-unes des constatations que nous avons pu faire dans un quartier d'Athènes, où, sur une zone très limitée, il nous a été possible d'observer 14 cas de typhus exanthématique du type bénin, au cours de trois hivers successifs. Ces cas sont apparus dans les mêmes maisons ou dans des maisons contiguës, alors que, durant la même période, il était observé dans le reste de la ville d'Athènes un nombre restreint de cas de typhus endémique ayant le caractère habituel des manifestations sporadiques, isolées, sans relation les unes avec les autres.

Pourquoi cette différence entre les quartiers d'une même ville? Pourquoi, alors que dans l'ensemble on n'observe que des cas sporadiques, existait-il à Athènes une région nettement délimitée où le typhus murin revêtait l'aspect de foyer endémique?

Nous avons eu l'occasion de rechercher et de décrire les caractères du typhus murin d'Athènes, les conditions de la transmission du rat au rat par les puces (3), la marche épizootique de l'affection dans la population murine et la conservation du virus dans l'inter-

valle des vagues épizootiques (4). Toute cette étude, en approfondissant nos connaissances de la maladie du rat, nous a confirmé combien peu, dans les circonstances normales, celle-ci avait de tendances à contaminer l'espèce humaine. Il y a, à cet égard, une opposition frappante entre la haute contagiosité pour l'homme du virus murin au laboratoire (le nombre passablement élevé des contaminations accidentelles ne le prouve que trop) et la rareté relative de l'infection humaine dans les conditions naturelles. C'est que la maladie murine trouve dans les passages rat-puce-rat un cycle où l'homme n'a qu'exceptionnellement l'occasion d'intervenir. Les puces du rat n'ont aucune propension à venir sur l'homme ; le rat fuit l'homme tout en hantant sa demeure, et s'il peut, par son urine, contaminer les aliments humains, la fragilité du virus exanthématique limite dans la pratique les chances de la contamination orale de l'homme. Il est naturel, dans ces conditions, que les cas humains observés restent à l'état sporadique.

Il faut une cohabitation très étroite de l'homme et du rat, multipliant les chances de contact entre ces populations voisines et ennemies, pour que les contaminations humaines augmentent au point de créer un foyer endémique. C'est le cas des prisons (prison de Belem à Mexico), c'est le cas de la vie à bord des navires de guerre (Toulon) ; c'est encore le cas du foyer que nous avons pu étudier, mais à la faveur de circonstances qui ont amené un déplacement de la population murine et un « surpeuplement murin » dans une zone bien restreinte, à l'occasion de démolitions qui, en bouleversant les habitudes séculaires de la population murine du quartier, la contraignirent à envahir les habitations du voisinage.

Il s'agit du quartier d'Athènes qui correspond à la vieille ville athénienne du temps de l'indépendance grecque, quartier de maisons aujourd'hui centenaires, bâti sur les ruines de l'Athènes antique des Grecs et surtout de la période romaine, limité au sud par les pentes abruptes montant à l'Acropole, au nord par la tranchée du chemin de fer électrique Athènes-Pirée, à l'ouest par le temple de Thésée (Théséion), et à l'est par des habitations plus modernes. Ce quartier, dont la surface est très limitée, se trouve formé d'un dédale pittoresque de petites maisons à un ou deux étages, rarement plus, ou même de demeures aujourd'hui misérables qui ont conservé la vieille disposition d'étages en bois et en torchis serrés autour d'une petite cour qu'ombrage un figuier. Ce quartier est, pour sa plus grande moitié, condamné à disparaître ou déjà démoli. Il constitue en effet une partie de la zone archéologique des fouilles actuellement pratiquées pour dégager les restes peu connus de l'Athènes romaine. L'ensemble de la zone archéologique, d'une superficie de 125.000 m², comprend 577 maisons, qui abri-

taient avant les travaux 7.982 habitants. La partie située à l'est du groupe de maisons qui nous intéresse est dite « zone américaine », objet des excavations méthodiques poursuivies par l'Ecole Archéologique américaine. Elle a été divisée en 21 sections ; deux d'entre elles correspondaient à d'anciennes fouilles et n'étaient pas recouvertes d'habitations ; les autres sont des pâtés de maisons que l'on exproprie, évacue et démolit progressivement. Sur les 19 ilôts habités ainsi délimités, 13 ont été démolis et excavés de 1931 à 1934 ; il en restait 6 à démolir et à fouiller au début de l'année 1935. Les travaux de démolition commencés le 20 avril 1931, ont été poursuivis plus particulièrement en 1933 et surtout en 1934 ; ils ont entraîné la disparition de 144 maisons, dont la plupart démolies au cours de cette dernière année.

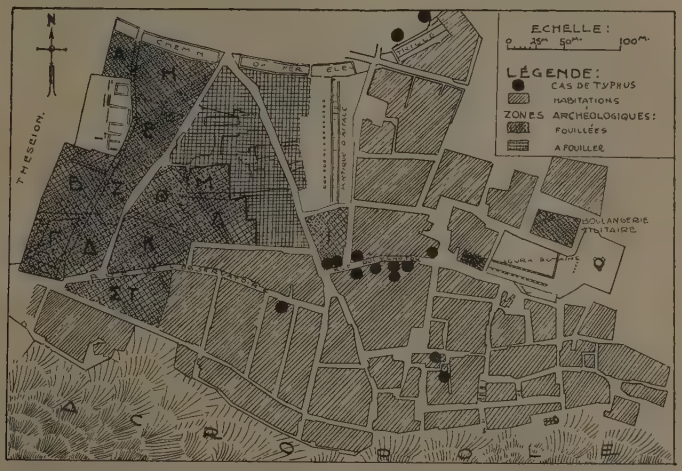


Figure 1. — Plan schématique du quartier. A gauche, zone archéologique américaine, avec les groupes de maisons excavés de 1931 à 1934, et ceux restant à démolir. A droite, extrémité de la zone archéologique grecque avec l'agora romaine et la boulangerie militaire démolie Au centre, les pâtés de maisons habitées. Les cercles noirs indiquent les cas de typhus endémique. Noter la concentration des cas le long de la rue Polygnotou.

Plus à l'ouest de notre quartier, se trouve l'emplacement de l'agora romaine comprise dans la zone grecque des fouilles poursuivies par le gouvernement hellénique ; ces démolitions n'intéressent le quartier que nous étudions que par deux immeubles, mais dont l'un a joué un rôle important : c'est la boulangerie militaire démolie en 1933 qui était installée dans les dépendances d'une ancienne mosquée datant de la période turque. Cette démolition a

provoqué, du témoignage des habitants du quartier, une importante migration de rongeurs dans les maisons avoisinantes. L'examen du plan ci-joint (fig. 1) montre que sur les 14 cas de typhus observés par nous, 9 sont apparus dans quelques maisons contiguës d'une petite rue, la rue Polygnotou, exactement comprises entre les fouilles américaines et les démolitions de la boulangerie militaire.

Toutes ces maisons sont normalement infestées de rats plus ou moins nombreux, mais généralement de mœurs assez sédentaires. Il n'existe dans le quartier aucun système général d'égouts. Les travaux de démolitions ont montré que dans chaque maison il y avait de 2 à 4 fosses d'aisances, chacune de 3 à 4 m² : ceci s'explique par le creusement d'une nouvelle fosse lorsque la précédente était pleine. Les parois des fosses étaient fermées de grosses pierres, et elles étaient couvertes par des carreaux de pierre ou de bois plus ou moins jointifs. La conséquence en est que les fosses non en service constituent pour les rats des gîtes où ils sont pratiquement inexpugnables. Dans quelques cas seulement les habitants du quartier ont utilisé comme fosses d'aisances les puits de l'époque antique (période romaine) reconnaissables à leur paroi circulaire formée de trois briques en tiers de circonférence. Généralement ces puits sont remplis de débris de poterie ; parfois les rats y peuvent trouver refuge, de même que dans quelques tronçons du réseau des égouts romains dont on retrouve partout les traces sous les fondations antiques. En un mot, tant par la disposition des habitations d'époque récente que par les restes des constructions antiques, le quartier archéologique offrait aux rats de nombreux abris où ils étaient sûrs en temps normal de n'être guère pourchassés.

La période sur laquelle ont porté nos observations va de janvier 1932 à janvier 1935, soit trois ans, au cours desquels nous avons pu personnellement observer 14 cas de typhus bénin. La plupart d'entre eux nous ont été procurés grâce à la constante obligeance du docteur Papanastasiou, établi dans le quartier et qui a bien voulu nous signaler ceux des cas qu'il rencontrait. Nous l'en remercions chaleureusement. Nous insistons sur le fait que, même dans la zone très limitée qui nous occupe, les cas de typhus que nous avons pu observer n'ont pas été les seuls : il y en a eu d'autres que nous n'avons pu voir et dont, bien entendu, nous ne pouvons tenir compte. Le docteur Papanastasiou nous dit avoir à lui seul observé plus de 20 malades. D'autre part, un certain nombre ont été envoyés directement à l'Hôpital des maladies infectieuses dès le début de leur maladie. D'autres enfin, plus bénins, n'ont pas fait appel au médecin et sont demeurés ignorés, ainsi que nous l'a révélé bien souvent l'interrogatoire de l'entourage du malade.

Nous pouvons donc considérer que nos observations ne représentent au maximum que le tiers ou la moitié environ des cas apparus dans une zone limitée pendant le temps de nos observations. Ce fait est corroboré par une remarque tirée de l'âge de nos malades : la proportion des individus âgés ou ayant dépassé l'âge moyen y est très supérieure à celle de la population athénienne, d'où l'on pourrait tirer à tort la conclusion que le typhus endémique atteint surtout les gens avancés en âge, si l'on ne connaissait la bénignité de la maladie chez les jeunes sujets, bénignité qui est précisément cause de l'absence de secours médical dans bien des cas. Notons en passant que nos 14 observations se sont terminées par la guérison malgré l'âge de certains de nos malades et la fréquence des complications pulmonaires, fait qui confirme la nature bénigne du typhus endémique.

La répartition chronologique des cas a été la suivante :

1. J. S.	25 ans.	Janvier 1932
2. N. M.	50 ans.	Novembre 1932
3. G. P.	60 ans.	Novembre 1932
4. S. S.	32 ans.	Décembre 1932
5. M. D.	25 ans.	Mars 1934
6. M. M.	35 ans.	Avril 1934
7. G. B.	55 ans.	Novembre 1934
8. J. P.	24 ans.	Septembre 1934
9. B. J.	21 ans.	Octobre 1934
10. M. G.	50 ans.	Octobre 1934
11. D. Th.	20 ans.	Novembre 1934
12. H. L.	70 ans.	Décembre 1934
13. N. X.	?	Décembre 1934
14. E. A.	57 ans.	Janvier 1935

La topographie des cas indique, comme le montre clairement la figure 1, que tous sont apparus en bordure ou à proximité immédiate des démolitions de la zone archéologique. Il est impossible de ne pas y voir une relation de cause à effet : cette relation devient évidente si l'on considère la succession des cas dans le temps. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, au cours des années 1931, 1932 et 1933, un petit nombre seulement de maisons ont été démolies : pendant ce temps nos observations ne portent que sur 5 cas humains. L'endémie murine existe cependant : ce même quartier est en effet, celui qui, désigné sous la lettre A, a fait en 1931 l'objet de nos recherches sur l'endémicité murine (3), mais en 1933 l'indice du nombre des rats infectés à Athènes se montre exceptionnellement faible, alors qu'il remontera en 1934 (4). En 1933, démolition de la boulangerie militaire, et en 1934 démolition des secteurs B, G, K, L, et M de la zone américaine : comme con-

séquence, 11 cas au moins de typhus dans les maisons bordant cette zone (9 observés par nous et 2 expédiés à l'Hôpital des maladies infectieuses). Il y a donc un rapport direct entre le rythme des démolitions et la fréquence des cas de typhus endémique.

Si on interroge les habitants, ceux-ci déclarent en effet, qu'à la démolition de chaque îlot important de maisons a presque toujours

Figure 2. — Vue du quartier habité, prise depuis la zone archéologique grecque. Au premier plan, fouilles (agora romaine) et baraques de planches habitées par des réfugiés d'Asie Mineure. Au second plan, maisons d'habitations dissimulant l'entrée de la rue Polygnotou située au fond et à gauche. La zone des fouilles américaines se trouve dans le lointain, de l'autre côté des maisons d'habitation placées ainsi entre les deux champs de fouilles.

correspondu une invasion de rats dans les maisons avoisinantes. Le surpeuplement des maisons par la population murine fuyant devant les démolitions a ainsi joué un rôle de premier plan dans la formation de ce foyer de typhus endémique.

Dans l'ordre des circonstances qui ont pu favoriser, dans les cas particuliers, la contamination de nos malades, nous ne trouvons que peu de chose. Deux de nos observations seulement ont trait à des individus en rapport avec le commerce des comestibles (un garçon de restaurant couchant à côté d'une réserve de victuailles et un cuisinier). Mais une fois de plus nous voyons ici réapparaître dans la détermination des cas, le caractère saisonnier et l'influence

du froid, sur lesquels nous avons eu l'occasion d'insister plusieurs fois déjà et dont l'étude expérimentale de la maladie a confirmé l'importance (5). Tous les cas observés ont été, en effet, rencontrés pendant les mois les plus froids de l'année.

Rappelons en passant que chez l'un des malades (obs. 9), dont nous avons déjà rapporté l'histoire (6), la contamination s'est vrai-

Figure 3. — Ancienne mosquée turque, comprise dans un pâté de maisons renfermant, outre la boulangerie militaire, une prison et une école. Vue prise au cours des travaux de démolition, qui ont entraîné une émigration dans les maisons d'habitation voisines des rats vivant dans les immeubles démolis.

semblablement faite par l'intermédiaire d'un chat porteur de puces infectées.

Le diagnostic a été, chez tous nos malades, établi d'une part, par l'examen clinique, et d'autre part, par les recherches de laboratoire.

1° Sur les signes cliniques, nous n'avons rien de bien particulier à noter, sinon que nous n'avons accepté le diagnostic ferme de typhus endémique que chez les malades présentant un tableau typique complet quant aux caractères et à la topographie de l'éruption exanthématique. Tous ces cas ont été très comparables, quant à leurs symptômes, à celui dont nous donnons l'observation résumée ci-dessous.

E. A..., 57 ans, cuisinier, entré à l'hôpital le 19 janvier (9e jour), est malade depuis le 11 janvier, date à laquelle il a ressenti un malaise général attribué à la grippe. Le 15 janvier on a noté une fièvre élevée, sans frissons, avec violente céphalée et douleurs lombaires. Le 19 janvier on remarque une éruption généralisée pour laquelle le malade est adressé à l'hôpital.

A l'entrée : malade prostré, la face congestionnée et les conjonctives injectées, langue saburrale, pas d'énanthème buccal ; l'inspection révèle sur le thorax et l'abdomen un exanthème abondant composé de macules rouges du diamètre d'une lentille, les unes disparaissant à la pression, tandis que les autres, plus foncées, ont l'aspect pétéchial, la peau intermédiaire restant normale. Sur les cuisses, même exanthème, mais plus rare et avec macules plus grandes. Sur les jambes, exanthème très rare, de même que sur les bras. La plante des pieds et les mains en entier sont respectées. Quelques taches d'exanthème sur le front. Exanthème abondant et vif sur le dos et les fesses. Par d'escarre noire, par morsure de tique. Température évoluant entre 39° et 40°. Rate non palpable. Râles congestifs aux deux bases pulmonaires, avec dyspnée. Réflexes atténués. Prostration marquée, état typhique avec intervalles de délire. Pouls 120. Tension artérielle 15-9. Anorexie complète sans vomissements, ni diarrhée. Urines sans sucre, ni albumine.

Les jours suivants l'exanthème pâlit, certaines macules gardant l'aspect pétéchial, surtout sur l'abdomen L'état typhique persiste avec céphalée intense. Les urines deviennent plus abondantes. Réaction de Weil-Félix positive (1/300e). Inoculation aux cobayes négative. L'exanthème disparaît le 24 (14e jour). La défervescence s'amorce et est complète le 28. La céphalée persiste plusieurs jours encore, le malade accusant une asthénie complète.

2° Les examens de laboratoire, qui ont toujours été confirmatifs, ont consisté, soit dans la recherche de la réaction de Weil-Félix, soit dans l'association à cette recherche de l'inoculation de sang du malade à l'animal en vue de l'isolement du virus.

Le taux habituellement trouvé à la réaction de Weil-Félix avec les souches de Proteus OX et 19 a été de 1/200e à 1/500e, les taux les plus élevés ayant été de 1/800e (obs. 13), 1/1.000e (obs. 9), 1/4.000e (obs. 10).

Les inoculations à l'animal nous ont permis d'isoler et d'étudier plusieurs souches de virus typhique. Trois ont été entretenues au laboratoire et ont servi à des recherches expérimentales.

L'inoculation au cobaye selon la technique classique de sang du malade ne nous a donné qu'un faible pourcentage de résultats positifs (pour l'ensemble des recherches poursuivies à Athènes, et non pas seulement dans ce quartier, 1 sur 6 environ), ce qui s'explique aisément par le fait de la période le plus souvent tardive (après le 5e jour de la maladie) où nous avons, en général, observé les malades ; à ce moment le sang n'est plus que rarement infectieux.

Il y aurait lieu dans ce cas d'appliquer aujourd'hui la technique de Giroud (7) à la recherche de l'infection sanguine. Nous avons,

pour notre part, tourné la difficulté en faisant appel à la sensibilité spéciale du spermophile au virus exanthématique, sur laquelle nous avons déjà attiré l'attention (8) et qui nous a permis bien souvent de récupérer le virus exanthématique à une période avancée de la maladie, alors que l'inoculation de sang complet au cobaye restait négative. La courbe ci-contre (fig. 4) montre ce que peut donner

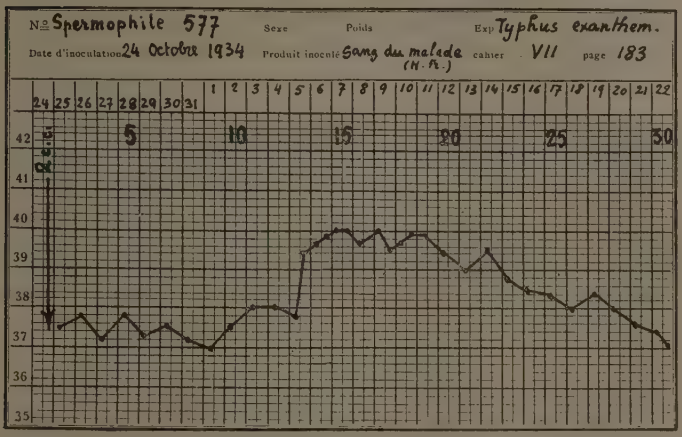


Figure 4. — Spermophile n° 577, inoculé avec le sang d'un malade au 13e jour de son typhus. Courbe thermique typique. Le spermophile n° 578, inoculé en même temps, a fait une réaction fébrile analogue et a été sacrifié pour la suite des passages. Les cobayes et les rats inoculés le même jour avec le sang du malade n'ont pas réagi.

l'inoculation au spermophile pour mettre en évidence la présence du virus dans le sang d'un malade au 13e jour de sa maladie (8e jour de l'exanthème), alors que le même sang inoculé à 4 cobayes et à 2 rats ne leur a communiqué aucune infection, apparente ou inapparente.

L'inoculation au spermophile a en outre l'avantage de faciliter le diagnostic différentiel, parfois délicat, entre le typhus et la fièvre boutonneuse, à laquelle cet animal réagit d'une façon inapparente. Enfin, la longue conservation du virus dans l'encéphale du spermophile (9) permet de différer à volonté les passages du virus, ce qui est souvent un avantage précieux.

Notons ici au passage que deux cas ont été observés par nous, dont le diagnostic est resté incertain et dont nous n'avons pas tenu compte. Dans ce même quartier, et en même temps que les cas

typiques de typhus que nous avons rapportés, deux femmes ont présenté une affection fébrile de nature exanthématique, mais avec exanthème du type boutonneux, atteignant la paume des mains et la plante des pieds. Par suite de circonstances fortuites, l'un des cas ne put être complètement étudié. L'autre fut traité à l'Hôpital Français : la réaction de Weil-Félix fut trouvée positive (1/150e avec toutes les souches), mais toutes les inoculations restèrent négatives. Si l'aspect clinique était en faveur de la boutonneuse, ni la saison (fin novembre), ni les circonstances étiologiques ne plaidaient pour cette affection. Nous savons, d'après Nicolle, qu'au Mexique le typhus endémique peut revêtir un caractère analogue ; peut-être en est-il de même en Europe? Nous ne sommes pas en mesure de trancher ce point.

Au cours de l'enquête épidémiologique à laquelle nous nous sommes livrés sur place, un point n'a pas manqué de retenir notre attention : alors que tous les cas de typhus que nous observions se trouvaient répartis au voisinage des démolitions, dans des maisons d'un confort relatif répondant à la description que nous en avons faite plus haut, un groupe d'habitations misérables (nettement visible sur la fig. 2), cabanes formées de planches et de débris rassemblés, plutôt que véritables maisons, abritait une population nécessiteuse parmi laquelle aucun cas de typhus n'a été relevé, bien que ces baraques fussent placées en bordure immédiate de la zone de démolition, au voisinage de la boulangerie démolie, et que les rats y fussent au moins aussi abondants que dans le reste des maisons du quartier. Cinq familles habitaient ce groupe de baraques. Mais alors que les habitants du reste du quartier étaient des Athéniens de vieille souche, ces cinq familles étaient formées de réfugiés d'Asie Mineure, élément qui constitue aujourd'hui une part importante de la population d'Athènes. Or l'interrogatoire des membres de ces familles nous a révélé que tous les adultes avaient autrefois contracté le typhus épidémique, lors des épidémies qui ont sévi à l'occasion de la grande guerre ou après le désastre d'Asie Mineure. La plupart avaient eu leur typhus à Smyrne en 1916 ; les autres en 1922 ou 1923, lors de l'évacuation en masse qui a marqué les échanges de populations (1). Aucun des adultes ainsi vaccinés par une atteinte antérieure de typhus épidémique n'a présenté de typhus endémique. Mais la même enquête révélait, parmi les enfants de

(1) Les réfugiés d'Asie Mineure étaient alors débarqués à Macronisi, où la fondation américaine « Near East Relief » avait organisé un camp de quarantaine avec épouillage et désinfection. Grâce à ces mesures, alors que la plupart des réfugiés contractèrent pendant l'évacuation d'Asie Mineure le typhus, auquel beaucoup succombèrent, les cas de typhus importés dans Athènes même furent très rares.

ces cinq familles, l'existence chez plusieurs d'entre eux de fièvre de nature indéterminée, accompagnée chez l'un au moins d'éruption, ayant coïncidé dans le temps avec les cas de typhus observés par ailleurs dans le quartier. Etat réfractaire des adultes, infection bénigne ou inapparente des enfants, ainsi s'explique l'immunité dont semblait jouir paradoxalement le groupe d'individus qui aurait dû logiquement être le plus exposé à la contagion.

Nous n'insisterons pas sur les caractères attribués aux souches murines isolées à partir des rats de ce même quartier; ce travail a fait l'objet d'autres recherches; rappelons cependant qu'il y a non seulement immunité croisée entre les souches isolées à partir des malades et celles isolées à partir des rats, mais qu'elles sont identiques dans tous leurs caractères : il s'agit du même virus.

Par contre, aucun virus n'a pu être isolé à partir des souris du même quartier. Là encore s'affirme le rôle à peu près exclusif joué par le rat dans la genèse du typhus endémique (10).

Ainsi l'expérimentation a-t-elle confirmé ou précisé l'observation clinique, montrant que, dans des conditions particulières, la maladie murine est capable de créer et d'entretenir un foyer humain de typhus endémique.

Institut Pasteur.

Bibliographie

(1) P. Lépine. — *C. R. de l'Ac. des Sc.*, 1932, t. 194, p. 401.
(2) P. Lépine. — *Bull. Acad. de Méd.*, 1932 t. 107, p. 495.
(3) P. Lépine. — *Annales Inst. Pasteur*, 1933, t. 51, p. 290.
(4) P. Lépine et F. Bilfinger. — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1934, t. 27, p. 2.
(5) P. Lépine et F. Bilfinger. — *C. R. de l'Ac. des Sc.*, 1934, t. 198, p. 1553.
(6) P. Lépine et N. Lorando. — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1935, t. 28, p. 356.
(7) P. Giroud. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1935, t. 120, p. 1193.
(8) P. Lépine — *C. R. de l'Ac. des Sc.*, 1932, t. 195, p. 188.
(9) P. Lépine et V. Sautter. — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1936, t. 29, p. 13.
(10) P. Lépine. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, t. 117, p. 848.

CENT CAS DE VACCINATION ANTIAMARILE (VACCIN LAIGRET) PRATIQUÉE A L'HOPITAL PASTEUR

Par René MARTIN, Gustave ROUESSÉ et Antoine BONNEFOI

Les beaux résultats obtenus en A. O. F. par la vaccination antiamarile justifiaient en France la création d'un centre de vaccination où les coloniaux, avant leur embarquement, pourraient se faire

vacciner. A vrai dire, le Pr Pettit (1), à l'Institut Pasteur, avant nous, pratiquait déjà la séro-vaccination antiamarile, mais la vaccination par le virus murin seule (vaccin Laigret), avant octobre 1934, n'avait jamais été pratiquée à Paris.

Le Docteur Louis Martin nous demanda de bien vouloir nous occuper, en liaison intime avec M. Laigret, de ce centre de vaccination, et ce sont les constatations cliniques que nous avons pu faire depuis bientôt un an et demi que nous voudrions rapporter aujourd'hui.

Depuis octobre 1934, date de la première vaccination, jusqu'au 1er mars 1936, nous avons vacciné 100 sujets : 38 avec ce que nous appellerons l'ancien vaccin de Laigret, 59 avec son vaccin desséché et enrobé, et 3 sujets avec à la fois l'ancien et le nouveau vaccin.

Vaccination a l'aide du virus murin, non enrobée, atténué par le vieillissement. — Ce vaccin, préparé par M. Laigret, à Tunis, provient de cerveaux de souris sacrifiées au moment de la paralysie. Ces cerveaux sont atténués par vieillissement à température ordinaire pendant 4 jours, 2 jours, ou 1 jour, de manière à obtenir trois échelons différents de virulence. Ainsi on obtient trois vaccins d'activité de plus en plus forte, que l'on injecte à l'homme à intervalle de 20 jours. Ce vaccin nous était envoyé de Tunis tous les 15 jours et livré à l'état de poudre, en ampoules privées d'air. Au moment de l'emploi, la poudre contenue dans ces ampoules était reprise dans 5 cm³ d'eau distillée et on injectait à chaque sujet, dans le tissu sous-cutané de la paroi abdominale 0 cm³ 5 de cette émulsion.

Cette vaccination fut faite surtout à des fonctionnaires qui nous étaient adressés par le Ministère des Colonies. Avant de les vacciner, ils étaient soigneusement examinés et nous éliminions tous les sujets présentant un mauvais état général ou ayant des lésions cardiaques, pulmonaires, hépatiques ou rénales. Si le besoin s'en faisait sentir, nous n'hésitions pas à pratiquer des examens complémentaires (radiographies pulmonaires, dosages d'urée, etc...).

Du 24 octobre 1934 au 25 juillet 1935, nous avons fait une vaccination complète (3 injections) à 21 sujets. 17 n'ont eu qu'une vaccination incomplète, 8 ayant quitté la Métropole avant d'avoir reçu la deuxième ou la dernière injection ; 6 ne se sont pas représentés à nos séances de vaccination, et chez trois nous avons

(1) Pettit et Stefanopoulo. La vaccination antiamarile à l'Institut Pasteur. *Bulletin mensuel de l'Office International d'Hyg. Pub.*, 1934, nº 6, pp. 1075-1077.

volontairement arrêté les injections de vaccin (deux, dont l'enfant, I., n° 26, ayant eu des réactions sévères sur lesquelles nous reviendrons, et un n° 25 étant la sœur aînée de l'enfant susmentionné).

Sur ce lot de 38 vaccinés, nous avons pu suivre 24 d'entre eux. Chez 8 (dont l'enfant n° 25 vacciné incomplètement) il n'y eut aucune réaction ; un, l'enfant I, n° 26, a fait une méningite curable, que nous nous proposons d'exposer tout à l'heure en détail, un autre, M. W., n° 5, a fait des troubles encéphalitiques bénins, que nous relatons également plus loin ; 5 ont fait une réaction légère, sans température, et 9 une réaction fébrile, bénigne néanmoins. Il n'y a jamais eu, chez aucun de nos vaccinés, la moindre réaction locale.

Réactions légères (5 cas). — Les réactions légères, sans température, se traduisent uniquement par de la céphalée, une sensation de malaise et de l'asthénie.

Ces symptômes, dans 4 cas, se sont dissipés en 48 heures. Dans un seul cas, ils ont persisté 5 jours.

Réactions fébriles (9 cas). — Les accidents, dans ces cas, sans être graves ni inquiétants, ne sauraient cependant passer inaperçus. Brusquement, le sujet est pris de céphalée violente, de courbature généralisée, de rachialgie (véritable coup de barre en miniature de la fièvre jaune) et présente parfois un état nauséeux allant rarement jusqu'aux vomissements vrais. La température s'élève en quelques heures aux alentours de 38°5, 39°, parfois même 40°, et cette ascension thermique s'accompagne parfois de petits frissons. Tous ces symptômes cèdent rapidement : dans 3 cas la température est tombée après 24 heures. Dans 4 cas, elle persista pendant 3 jours. Dans un cas, seulement, elle s'est maintenue pendant 5 jours. Tous ces malades, après la chute de la température se plaignent, pendant 3 à 8 jours, d'une asthénie marquée.

Date d'apparition des réactions. — Chez 14 vaccinés ayant réagi faiblement, ou par un mouvement fébrile net, 7 ont eu leurs réactions après la première injection, 5 après la seconde. Dans aucun cas, nous n'avons constaté de réaction après la troisième injection. Enfin, deux sujets nous ont fait : n° 10, une réaction très légère (nausées et arthralgie sans fièvre trois jours après la première injection, et une réaction également bénigne le 6e jour après la deuxième injection, et, n° 29, une réaction fébrile légère, température à 38°5, asthénie et céphalée 6 jours après la première injection, et une réaction légère, frissons et asthénie, 5 jours après la deuxième injection).

TABLEAU I. — *Ancienne méthode.*

Numéro	Age	Sexe	Réaction après 1re, 2e ou 3e injection	Date d'apparition de la réaction après l'injection	Température maxima	Symptômes	Durée de la réaction	
							a) au point de vue : température	*b*) au point de vue des autres symptômes
2	27	F	2e	7e jour	40	Céphalée	3 jours	3 jours
3	25	F	1re	6e »	—	Céphalée, frissons	—	1 »
4	39	M	1re	8e »	normale	Courbatures très discrètes	—	1 »
5	58	M	1re	6e »		*Réaction grave, voir observation*		
7	27	M	2e	10e »	38,5	Douleurs lombaires	1 »	1 »
10	42	M	1re	3e »	normale	Nausées, arthralgies	—	1 »
			2e	6e »	37,5	Nausées	—	1 »
13	20	M	1re	6e »	39,5	Céphalée, rachialgie, arthralgie ; puis asthénie	1 »	3 »
14	44	M	1re	7e »	39,5	Céphalée, frissons, rachialgie ; puis asthénie	3 »	8 »
15	24	F	1re	8e »	39	Céphalée, frissons, rachialgie ; puis asthénie	3 »	8 »
16	37	M	2e	6e »	40	Asthénie	3 »	3 »
17	31	F	2e	8e »	38,2	Céphalée	1 »	1 »
26	6	M	1re	—		*Réaction grave, voir observation*		
29	48	M	1re	6e »	38,5	Céphalée, arthralgie	5 »	5 »
			2e	5e »	normale	Asthénie, frissons	—	5 »
32	20	F	1re	8e »	normale	Céphalée	—	1 »
34	27	M	1re	7e »	39	o	3 »	—
35	27	M	2e	7e »	—	Asthénie	—	2 »

Quant aux 12 autres sujets, qui ont réagi, comme cela est la règle, après une seule injection, nous avons pu constater cette réaction dans 3 cas, au 6e jour, dans 4 au 7e, dans 4 au 8e et dans 1 au 10e.

Sexe. — Sur les 24 sujets que nous avons pu suivre et chez qui nous avons observé 16 réactions, il est à remarquer, comme l'a déjà signalé M. Laigret, que le pourcentage de réactions est plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Sur 10 femmes vaccinées nous n'avons eu que trois réactions fébriles et deux réactions très légères sans température, tandis que chez les 14 hommes, dont un enfant, nous avons eu huit réactions fébriles et trois bénignes sans température.

Contrôle. — Nous demandons toujours à nos vaccinés de revenir 20 jours après avoir reçu la dernière injection de vaccin pour pratiquer une prise de sang et effectuer avec leur sérum l'épreuve de séro-protection. Malheureusement beaucoup de sujets quittant la France rapidement, dans les jours qui suivent les dernières réactions, nous n'avons pu, de ce fait, prélever que 8 fois du sang à nos malades. Le sang était envoyé à M. Laigret, à Tunis, qui se chargeait de pratiquer l'épreuve de séro-protection. *Elle s'est montrée positive dans ces 8 cas.*

Vaccination a l'aide du virus amaril vivant, desséché et enrobé (1). — Avec les vaccins enrobés, une grande amélioration de technique était apportée à cette vaccination, et la critique, que l'on avait faite au vaccin de Laigret de comporter trois injections, disparaissait ainsi.

Le vaccin nous est adressé par M. Laigret, tous les 15 jours, en ampoules scellées, et il suffit d'ajouter un 1 cm^3 d'eau physiologique stérile au contenu de l'ampoule. On injecte l'émulsion ainsi obtenue sous la peau de la région sous-épineuse. Avec ce vaccin enrobé, du 23 août 1935 au 1er mars 1936, date à laquelle s'arrêtent nos statistiques, nous avons vacciné 59 sujets.

Réactions. — Chez aucun, nous n'avons eu de réaction grave à déplorer. Trente-six sujets ne sont pas revenus nous voir, et nous pouvons conclure qu'ils n'ont pas eu de réactions sérieuses. Nous leur avions instamment demandé, s'ils avaient la moindre réaction,

(1) Ch. Nicolle et J. Laigret. Vaccination contre la fièvre jaune par virus amaril vivant, desséché et enrobé. *C. R. de l'Ac. des Sc.*, no 5, 29 juillet 1935.

TABLEAU II. — *Nouvelle méthode.*

N°	Age	Sexe	Date d'apparition de la réaction après l'injection	Température maxima	Symptômes	Durée de la réaction	
						a) au point de vue de la température	*b*) au point de vue des autres symptômes
45	19	M	5e jour	38	o	1 jour	
46	37	M	6e »	38	o	1 »	
48	31	F	10e »	38,7	Céphalée. Arthralgies	1 »	1 jour
49	35	M	6e »	normale	Céphalée	—	4 »
52	28	M	5e »	38	Douleurs abdominales légères	1 »	1 »
53	23	M	6e »	39	Céphalée, puis asthénie, courbature	1 »	4 »
55	23	M	5e »	normale	Céphalée, courbatures, vertiges	—	1 »
57	33	M	6e »	38,7	Céphalée, courbatures	4 »	4 »
58	26	M	8e »	38	Céphalée, courbatures généralisées	2 »	2 »
63	41	M	7e »	38,7	Céphalée, courbature ; puis asthénie	1 »	5 »
68	23	M	6e »	38	Courbatures	1 »	1 »
69	26	M	7e »	normale	Frissons, céphalée, courbature	—	2 »
74	22	M	10e »	38	Céphalée, courbatures	3 »	3 »
81	30	M	6e »	normale	Céphalée, courbatures	—	3 »
82	22	F	7e »	normale	Céphalée, courbature	—	3 »
83	25	M	6e »	38,5	Céphalée	3 »	4 »
84	52	M	6e »	38	Légère céphalée, urticaire (*Malade hépatique* ayant fréquente crise d'urticaire)	1 »	1 »
85	38	F	6e »	39	Céphalée, courbatures	6 »	6 »
86	38	M	3e »	39	Céphalée, vertiges	6 »	6 »
90	25	M	5e »	38,5	o	1 »	

de nous prévenir et de nous envoyer un compte rendu succinct de leurs accidents.

Vingt-trois sujets ont pu être suivis après leur vaccination.

Trois n'ont présenté aucune réaction.

Cinq ont fait une *réaction légère* sans fièvre, caractérisée uniquement par un peu de céphalée et de courbature. Ces réactions ont duré, dans un cas, 1 jour ; un cas, 2 jours ; deux cas, 3 jours ; un cas, 4 jours.

Quinze ont fait une *réaction fébrile* mais beaucoup moins marquée qu'avec l'autre vaccin.

Dans la majorité de ces cas, la température n'a pas dépassé 38 et 38°7, n'atteignant 39° que chez trois sujets. Les symptômes observés ont été les mêmes qu'avec l'ancien vaccin, mais dans l'ensemble ils furent plus bénins.

Dans sept cas, les malaises n'ont persisté qu'un jour. Dans un cas deux jours, dans un autre cas 3 jours, dans trois cas 4 jours, dans un cas 5 jours, dans deux cas 6 jours. L'asthénie post-vaccinale a été moins marquée et de plus courte durée.

Date d'apparition des réactions après l'injection. — Sur les 20 cas ayant réagi fébrilement ou non, nous notons que la réaction est survenue :

Dans	1	cas	3 jours	après l'injection
»	4	»	5	»
»	9	»	6	»
»	3	»	7	»
»	1	»	8	»
»	2	»	10	»

Seize individus sur vingt ont donc réagi entre le 5e et 7e jour après l'injection.

Sexe. — Parmi les 23 sujets suivis, nous avons vacciné 4 femmes dont 3 ont réagi : une réaction légère sans fièvre, 2 réactions fébriles (n° 48, 38°7, n° 85, 39°).

Chez les 19 hommes suivis, 17 ont réagi : 4 réactions légères sans température et 13 réactions fébriles.

Contrôle. — Nous avons pu, dans 21 cas, prélever du sang du 20 au 25e jour après la vaccination. Le Test de séro-protection, pratiqué toujours à Tunis grâce à l'obligeance de M. Laigret, nous a donné 16 résultats, nettement positifs traduisant ainsi une forte immunité, et 4 faiblement positifs. Fait intéressant, M. G. G., n° 46, qui n'était pas immunisé 16 jours après l'injection de vaccin, a pré-

senté par la suite (45 jours après l'injection) une réaction de séro-protection fortement positive. Chez les quatre sujets où l'immunité n'a été que faible, la prise de sang avait été pratiquée précocement pour 3, 2 au 18e jour, 1 au 21e jour et pour le dernier elle avait eu lieu au 27e jour. Dans un seul cas, la séro-protection s'est montrée négative (M. T., n° 55). Il aurait été intéressant, le sang ayant été prélevé 23 jours après l'injection, de refaire ultérieurement une prise de sang, et peut-être l'épreuve aurait-elle été alors positive.

De ces résultats il se dégage que, dans la très grande majorité des cas (20 vaccins sur 21), les sujets furent immunisés à l'aide de ce vaccin desséché et enrobé comportant une seule injection. Signalons que les trois hommes n'ayant eu aucune réaction n'en présentaient pas moins une forte immunité.

Vaccination a la fois par le virus murin non enrobé, atténué par le vieillissement, et par le vaccin enrobé. — Du 5 juillet 1935 au 23 août, nous avons eu l'occasion de vacciner trois sujets dont la vaccination fut commencée avec l'ancien vaccin et terminée avec le nouveau. Le tableau ci-dessous montre qu'un seul vacciné a réagi faiblement, à la fois à l'ancien vaccin (deuxième injection) et au nouveau vaccin. Chez deux de ces sujets, chez qui il nous a été possible d'effectuer le contrôle, la séro-protection s'est montrée positive.

Tableau III. — *Malades ayant eu les deux vaccinations.*

Numéro	Age	Sexe	Injections reçues		Réactions	
			a) vaccin ancien	*b)* vaccin nouveau	*a)* après l'injection de l'ancien vaccin	*b)* après l'injection du nouveau vaccin
37	29	M	2	1	A la 2e injection au 7e jour : Rachialgies, température normale ayant duré moins de 24 heures.	Au 6e jour après l'injection : Courbature, céphalée, arthralgie et température à 38,5, ayant duré 4 jours.
38	27	F	2	1	0	0
41	39	M	1	1	0	0

De ces statistiques il se dégage que le vaccin enrobé confère une immunité élevée à la presque totalité (20 sur 21) des sujets qui le reçoivent, qu'il ne nous a donné jusqu'à ce jour aucune réaction nerveuse, que toutes les réactions que nous avons notées ne furent jamais, même dans ce que nous appelons les réactions fébriles,

plus sérieuses que celles observées parfois à la suite d'une injection de vaccin anti-typhique, aussi, malgré les critiques que l'on a adressées à cette méthode, nous nous croyons autorisés à poursuivre nos vaccinations.

*
* *

Nous voudrions maintenant rapporter les deux réactions nerveuses que nous avons observées, les comparer aux observations déjà publiées et discuter les hypothèses que soulèvent de telles réactions.

Observation 5. — W... Georges, 58 ans. A fait de nombreux séjours en Afrique et a contracté le paludisme et la dysenterie amibienne. Aurait, autrefois, eu de l'albumine. Etant donné l'âge du sujet, ses antécédents, nous avons fait un examen complet de cet homme avant de pratiquer la vaccination. L'examen somatique ne nous ayant rien montré d'anormal (poumons normaux, cœur normal, tension artérielle 16/10, foie non augmenté de volume, urines ne contenant ni sucre ni albumine, urée du sérum sanguin à 0 g. 32, système nerveux normal), nous avons pratiqué, le 1er décembre 1934, la première injection de vaccin (vaccin 706 (1), valable jusqu'au 15 décembre 1934).

Le 7 décembre, réaction vaccinale fébrile (température à 38°5 le matin, 39° le soir), frissons légers, alternant avec des sensations de bouffées de chaleur, céphalée intense, rachialgie vive, surtout dans la région lombaire. Ces troubles devaient s'amender progressivement et, à partir du 12 décembre, ce malade pouvait se lever.

Le 14 décembre, reprise de la température, de la céphalée et de la rachialgie. Pas d'albumine dans les urines. La température devait être éphémère, et après 48 heures, elle était redevenue normale, mais, à partir du 19 décembre, survenaient des troubles psychiques. Le malade présentait une légère désorientation dans le temps et l'espace, s'accompagnant de temps à autre d'un délire calme, où il prononçait des mots sans suite. Cette désorientation, traduisant vraisemblablement une encéphalite discrète, ne dura que 3 ou 4 jours. La convalescence fut longue, cet homme gardant, pendant plus de 15 jours, une grande asthénie. Au cours de cette réaction, l'état n'ayant jamais été sérieux, nous n'avons pas fait de ponction lombaire. Le test de séro-protection se montra fortement positif chez cette homme qui n'avait reçu qu'une seule injection.

Observation 26. — L'enfant Georges I..., né le 28 février 1929, se présente le 9 mai 1935 à l'Hôpital Pasteur pour être vacciné, ainsi que son père, sa mère et sa sœur aînée, contre la fièvre jaune. Il s'agissait d'un jeune garçon bien constitué, pesant 19 kg. 500, n'ayant eu aucune maladie sérieuse jusqu'à ce jour. L'examen pratiqué par nous ne permit de déceler aucune contre-indication. L'auscultation du cœur et des poumons était normale, les urines ne contenaient ni sucre ni albumine, le foie ne débordait pas les fausses-côtes, la rate n'était pas perceptible. Malgré le bas âge de l'enfant, 6 ans, devant l'insistance des parents, nous

(1) M. W... fut le seul malade vacciné par nous avec ce vaccin n° 706.

nous décidons à le vacciner ; au lieu de faire 1/2 cm³ de vaccin 2.541 (1), nous ne lui injectons que 2/10e de centimetre cube. Du 9 mai, jour de l'injection, jusqu'au 15 mai, l'enfant n'éprouve aucun malaise ; il mène sa vie normale, allant régulièrement en classe. Le début des accidents se produisit brutalement le 16 mai, au milieu du déjeuner, à 12 h. 30 très exactement nous dirent les parents. Il fut pris, au milieu du repas, d'un frisson violent ; en même temps, il accusa une céphalée très vive. L'enfant s'alita aussitôt. Il resta prostré toute la journée, refusant toute alimentation. Le soir, il avait 39° de température

Le lendemain, 17 mai, il eut au réveil des vomissements. La céphalée restait vive et l'inappétence complète. Les parents, qui ne nous avaient pas avertis de cette réaction, donnèrent, l'enfant étant constipé, une purge de sulfate de soude et omirent de prendre la température.

Le 18 mai, il se sent mieux. La céphalée a, en partie, disparu. Il se lève un peu au cours de la journée et s'alimente légèrement.

Le 19 mai, l'amélioration se poursuit et l'enfant ne se plaint que d'un léger mal de tête.

Le 20 mai, il semble guéri et les parents renvoient leur fils en classe. Il rentre à midi fatigué, déprimé, se plaignant de maux de tête violents, refusant toute alimentation Le père, pensant qu'une après-midi de grand air lui ferait du bien, le conduit au Bois de Boulogne. Durant toute cette promenade, l'enfant manque d'entrain ; il rentre le soir très fatigué et se couche aussitôt, refusant de dîner.

Le 21 mai, l'enfant est abattu, somnolent. Il se plaint sans cesse de la tête. La température le matin était à 38°2 et le soir à 38°7. On lui administre une nouvelle purge de sulfate de soude pour lutter contre la constipation qui persiste.

Le 22 mai, après une mauvaise nuit, l'enfant reste très prostré, mais il se plaint de plus en plus de la tête. La température est à 39° et le soir elle

(1) Le vaccin 2.541 que nous avions injecté à cet enfant nous était parvenu quelques jours plus tôt et était valable jusqu'au 22 mai. Il nous servit à vacciner 7 autres sujets qui ne firent pas ou peu de réaction, comme le prouve le tableau ci-dessous.

Vaccin 2.541, valable jusqu'au 22/5/35.

N° d'ordre des sujets vaccinés et sexe	Dose injectée	Date de la vaccination	Réactions
23, M. (Père de l'enfant n° 26).	1/2 cm³	9/5/35	Nulle
24, F. (Mère de l'enfant n° 26).	1/2 cm³	9/5/35	Nulle
25, F. (Sœur âgée de 7 ans 1/2 de l'enfant n° 26) . .	2/10 cm³	9/5/35	Nulle
26, M. (Enfant n° 1)	2/10 cm³	9/5/35	Méningite. Observation rapportée
27, M..	1/2 cm³	15/5/35	Non revu
28, M..	1/2 cm³	15/5/35	Nulle
29, M..	1,2 cm³	15/5/35	Réaction fébrile à 38°9 ayant persisté 5 jours
30, M..	1/2 cm³	15/5/35	Nulle

baisse à 38°7. Le médecin de famille appelé examine les urines, trouve des traces d'albumine et pense à un état grippal. Durant toute la nuit du 22 au 23 mai, il est très agité et délire par moments. Le 23 mai, à 6 heures du matin, brusquement il est pris d'une crise comitiale avec perte de connaissance. Les convulsions sont généralisées, avec révulsion des yeux et cyanose de la face. A cette phase clonique fait suite une phase comateuse qui se prolonge pendant 10 à 15 minutes. Durant la crise, il n'y a eu ni morsure de la langue, ni émission involontaire d'urine. A 8 heures du matin, la température était de 39°2 et le médecin, mandé de toute urgence, partageant l'inquiétude des parents, nous demande de venir voir son malade.

L'après-midi, nous le voyons pour la première fois. Il est abattu, somnolent, mais parfaitement conscient. Il répond aux questions, se plaint de la tête et de photophobie. L'état général bien que sérieux ne paraît pas alarmant. Le facies est fortement coloré, la respiration est calme, régulière, le pouls bat à 110, la température est à 39°6. Les extrémités des membres supérieurs sont de temps à autre secoués de mouvements myocloniques ainsi que les commissures labiales.

L'examen allait permettre de mettre en évidence, avant tout, un syndrome méningé. La raideur de la nuque ainsi que le signe de Kernig sont discrets mais indiscutables. La recherche du signe de Kernig réveille la rachialgie et semble fort pénible à l'enfant. Le ventre est légèrement rétracté et à son niveau on peut mettre en évidence une raie méningitique, témoin des troubles vaso-moteurs que faisait déjà prévoir la congestion de la face. Les réflexes tendineux aux membres supérieurs et inférieurs bien que faibles sont partout retrouvés. Les réflexes cutanés abdominaux, crémastériens sont normaux. Il n'y a pas de signe de Babinski, les réflexes pupillaires sont normaux, il n'y a pas de paralysie des nerfs craniens ni aucun signe cérébelleux. Il ne semble pas y avoir de troubles de la sensibilité objective, autant que le bas âge de l'enfant permet de l'affirmer.

L'examen viscéral, par ailleurs, reste complètement négatif. Le foie n'est pas augmenté de volume, la rate semble normale. L'examen des urines qui sont claires ne permet pas de déceler ni albumine, ni pigment, ni sels biliaires. L'examen cytologique des urines, pratiqué par la suite, montrera l'absence de cylindre. L'urée sanguine est normale à 0,27. La réserve alcaline est à 0,67.

L'examen des poumons ainsi que celui du cœur reste négatif, la tension artérielle est à 12-6.

Admis le soir même à l'hôpital Pasteur, on fait aussitôt une ponction lombaire. Le liquide est clair, très hypertendu, 50 cm. d'eau au manomètre de Claude en position couchée. L'albumine est à 0,22. Cytologie : 460 éléments par millimètre cube à la cellule de Nageotte. Il s'agit d'une formule mixte avec prédominance de lymphocytes, 68 o/o de lymphocytes et moyens mononucléaires, contre 32 o/o de polynucléaires.

M. Mollaret a bien voulu faire avec ce liquide une réaction de Pandy qui fut négative. Une réaction au benjoin colloïdal qui donna :

0012002222200000.

Le Dr Stefanopoulo, dans le laboratoire du Pr Pettit a bien voulu injecter 12 souris par voie intracérébrale, 6 avec le sang du malade, 6 avec le liquide céphalo-rachidien. Disons dès maintenant que ces inoculations ne permirent pas de mettre en évidence le virus amaril.

Les ensemencements faits à son entrée et les jours suivants, en partant du sang et du liquide céphalo-rachidien, sont tous restés négatifs.

On institua le traitement suivant : on donne 4 cg. de gardénal et on fait une injection d'huile camphrée. Grâce à l'obligeance du Pr Pettit et de M. Stefanopoulo qui ont bien voulu nous donner du sérum antiamaril et de convalescent de fièvre jaune, on injecte par voie intramusculaire 20 cm³ de sérum de convalescent et 30 de sérum antiamaril.

Le 24 mai, il y a une détente nette bien que la température reste encore élevée à 39°9 au réveil. La céphalée est moins vive. L'enfant est moins abattu. Il boit facilement et abondamment. Le syndrome méningé est en régression. Les secousses myocloniques sont rares. La diurèse est de 600 g. et les urines ne contiennent toujours pas d'albumine. Une numération globulaire donne les résultats suivants :

Globules rouges : 4.040.000
Globules blancs : 20.800

dont : 30 o/o de mononucléaires { 14 o/o lymphocytes, 30 o/o moyens mono, 6 o/o grands mono,
49 o/o de polynucléaires neutrophiles,
1 o/o de polynucléaires éosinophiles.

On continue le même traitement et on refait 50 cm³ de sérum de convalescent de fièvre jaune.

Le 25 mai, l'enfant a passé une nuit plus calme. Il s'est un peu reposé. La température n'est plus qu'à 39°2. Le soir, elle s'élève à 39°5. La céphalée est moins vive. Les secousses myocloniques ont disparu. Il n'existe plus qu'une ébauche de raideur de la nuque et de signe de Kernig. On continue le gardénal et l'huile camphrée.

Le 26 mai, l'enfant a dormi toute la nuit. Il a 38°3 au réveil et est gai. Il joue et réclame à manger. Il n'a plus mal à la tête et le syndrome méningé a disparu. Il quitte l'hôpital le 29 mai et se lève le 1er juin. Il a par la suite repris ses étude et se porte comme par le passé.

En résumé, il s'agit d'un enfant de dix ans qui, ayant reçu du vaccin 2.541 (2/5e de la dose pour adulte), lequel, injecté à 7 autres sujets, ne donna pas ou peu de réaction, fit le 7e jour après l'injection une réaction fébrile avec céphalée qui s'atténua en 4 jours, puis, le 7e jour, fit des accidents fébriles plus sérieux dont le substratum physio-pathologique semble bien être une forte réaction méningée avec grosse hypertension intracranienne, comme l'a bien prouvé l'examen du liquide céphalo-rachidien. Malgré l'état inquiétant, tout devait s'arranger rapidement.

* * *

Cette observation nous a paru intéressante à rapporter en détail du fait de la rareté des accidents de la vaccination antiamarile, à l'aide du virus murin neurotrope de Max Theiler. Plusieurs milliers de vaccinations ont déjà été pratiquées par le vaccin de Laigret

(pendant l'année 1934 (1), 10.000 personnes ont été vaccinées en Afrique par ce procédé) sans qu'on ait eu à déplorer plus de deux méningites et une myélite guéries sans séquelles. C'est dire la rareté des réactions vaccinales.

Tout récemment, un nouveau cas de méningo-encéphalite a été rapporté par MM. Darré et Mollaret (2), au cours de la vaccination antiamarile, par le procédé de la séro-vaccination (vaccin Pettit-Stéfanopoulo) et là se bornent à notre connaissance les accidents publiés (3) de ces vaccinations dérivées l'une comme l'autre de la belle découverte de Max Theiler. En relisant avec soin toutes ces observations, nous avons été frappés par la grande similitude qui rapproche tous ces cas.

La date d'apparition de ces accidents nerveux, est en général tardive.

Dans les deux cas rapportés par M. Laigret (4) dans la *Revue d'Immunologie*, dans son observation n° 1 concernant une méningite, les accidents sont survenus le 17e jour de la vaccination. Dans son observation n° 2 se rapportant à une myélite, c'est le 16e jour que le malade s'aperçut qu'il était gêné pour marcher.

Dans l'observation de MM. Darré et Mollaret, la température monte à 39°8 le 11e jour et le 12e jour éclate une crise convulsive. Dans notre observation n° 5, M. W..., c'est le 14e jour que la température remonte et qu'apparaissent des signes nerveux caractérisés par des troubles psychiques. Enfin, dans notre cas n° 26, enfant 1, le début des accidents graves semble remonter au 12e jour.

Ces accidents nerveux avaient été, à vrai dire, précédés, dans nos deux cas, par des accidents fébriles comparables à ceux que nous avons classés, à la suite de M. Laigret, sous le nom de réaction fébrile vaccinale. M. W..., observation 5, sept jours après son injection de vaccin, avait fait pendant 5 jours une fièvre oscillante entre 38° et 39°, et l'enfant 1, observation 26, du 6e au 10e jour s'était plaint de la tête et avait fait de la fièvre. Dans nos cas, c'est 24 à 36 heures après la fin de ces réactions vaccinales que sont apparus les accidents nerveux. Il semble donc y avoir une rémission de quelques heures à quelques jours entre la fin des

(1) Nicolle et Laigret. *Loco citato.*

(2) Darré et Mollaret. Etude clinique d'un cas de méningo-encéphalite au cours de la séro-vaccination antiamarile. *Société de Pathologie exotique*, février 1936.

(3) Tout récemment MM. Lhermite et Fribourg-Blanc viennent de publier à la Société de Neurologie, séance du 6 février 1936, un cas d'encéphalo-myélite subaiguë consécutive à la vaccination antiamarile. Les faits qu'ils rapportent sont des accidents très tardifs qui ne rappellent nullement ce que l'on a observé jusqu'à ce jour.

(4) Laigret. La vaccination préventive contre la fièvre jaune. *Revue d'Immunologie*, n° 2, mars 1935, 113, 133.

réactions vaccinales et l'apparition des accidents alarmants. Nous retrouvons cette évolution en deux temps également dans l'observation n° 2 de M. Laigret. La première réaction ayant été, à vrai dire, peu marquée et ayant consisté en malaises et rachialgie avec courbatures lombaires. Dans l'observation de MM. Darré et Mollaret, cette évolution en 2 temps est moins typique, car il s'agissait alors d'une séro-vaccination et que, le 8e jour, sont apparus des accidents sériques qui ont peut-être masqué les réactions vaccinales.

Les accidents nerveux peuvent être variables, troubles psychiques (observation 5) traduisant vraisemblablement une encéphalite, myélite (observation 2) de Laigret.

Les symptômes les plus habituellement observés semblent bien être *une méningite à lymphocytes curable*, comme il ressort de l'observation 1 de Laigret, de l'observation de Darré et Mollaret et de notre observation n° 26. Dans ces trois cas, la méningite s'est traduite, au point de vue fonctionnel, par une céphalée vive, avec souvent de la photophobie et de la rachialgie, par de la constipation. Il est à remarquer, par contre, que les vomissements n'ont été que rarement signalés. Dans le cas de MM. Darré et Mollaret comme dans le nôtre, on a pu noter des crises convulsives généralisées, typiques, rappelant, mise à part l'absence de morsure de la langue et d'émission involontaire d'urine, les crises comitiales. Dans tous les cas, l'examen permettait de trouver de la raideur de la nuque et le signe de Kernig. Ce syndrome méningé s'accompagne de *modifications du liquide céphalo-rachidien* qui, dans le cas de Darré-Mollaret et le nôtre, furent calquées les unes sur les autres. L'*hypertension du liquide* céphalo-rachidien était manifeste : pression à 70 cm³ d'eau au manomètre de Claude dans le cas Darré-Mollaret, pression de 55 dans notre cas. La *réaction cellulaire* était très forte : 416 éléments à la cellule de Nageotte (observation Darré-Mollaret), 460 éléments dans notre observation. Dans les deux cas, il y avait une forte prédominance de lymphocytes : 72 o/o de lymphocytes dans le cas Darré-Mollaret. 68 o/o dans le nôtre. Dans l'observation 1 de Laigret de méningite, cet auteur note une forte lymphocytose avec 100 éléments à la cellule de Nageotte, et dans son observation 2 où il ne s'agissait plus d'une méningite, mais d'une myélite, 40 lymphocytes seulement à la cellule de Nageotte. L'*albumine* du liquide céphalo-rachidien semble augmentée, mais dans des proportions beaucoup moins nettes. Nous relevons, en effet :

Observation Darré-Mollaret	:	Albumine,	0,50.
Observation 1 de Laigret	:	»	0,56.
Observation 2 de Laigret	:	»	0,30.
Observation enfant 1, n° 26	:	»	0,22.

La réaction de PANDY dans l'observation DARRÉ-MOLLARET ainsi que dans la nôtre s'est montrée négative.

Il est à remarquer que, contrairement à ce que l'on observe dans la fièvre jaune, il n'y a *aucun signe viscéral*. La fonction rénale, qui est touchée si précocement dans la fièvre amarile, semble intacte. Dans le cas de DARRÉ-MOLLARET comme dans le nôtre, on n'a pu trouver que de façon très inconstante et passagère des traces d'albumine, et le dosage d'urée que nous avons pratiqué dans le sérum sanguin a montré un chiffre d'urée tout à fait normal à 0,27.

Le foie ne semble pas participer non plus à la réaction. Dans aucune observation, on n'a noté ni gros foie, ni ictère. Il y a également absence de troubles digestifs et aucune hémorragie dans ces réactions vaccinales n'a jamais été notée.

Remarquons que la formule sanguine dans l'observation DARRÉ-MOLLARET et dans la nôtre fut très voisine et que l'on avait, dans l'une et l'autre, un chiffre de globules rouges sensiblement normal et une hyperleucocytose de 20.000 globules blancs.

D'après les travaux récents de JUNGMANN (1), cette formule s'éloignerait notablement de ce que l'on observe dans la fièvre jaune où, d'après cet auteur, on note surtout à la période d'état une leucopénie à 2.000 avec une neutropénie d'intensité moyenne.

Enfin, dernier caractère, notons l'évolution vers la *guérison* de ces troubles nerveux, malgré l'aspect alarmant qu'ils présentent parfois.

Ces réactions vaccinales, qui ont toutes une grande analogie clinique, ne rappellent donc que de très loin les accidents obtenus avec le virus viscéral de la fièvre jaune et l'on comprend fort bien que MM. MOLLARET et FINDLAY (2) se soient demandé si ces accidents n'étaient pas dus à un virus spontané de la souris, pathogène pour l'homme, qui aurait résisté, comme le virus amaril, aux différents temps de la préparation du vaccin. Or, ce virus spontané du cerveau de la souris, dont l'existence semble aujourd'hui indiscutable, joue peut-être un rôle important en pathologie humaine comme il ressort des travaux de ARMSTRONG et LILLIE (3),

(1) JUNGMANN. Klinik des Gelbfiebers. Ein Beitrag zur Pathologie der Leber. *Klinische Wochenschrift*, 1929, n° 8, pp. 14-17.

(2) P. MOLLARET et FINDLAY. Etude étiologique d'un cas de méningo-encéphalite au cours de la séro-vaccination anti-amarile. *Société de Pathologie exotique*, séance février 1936.

(3) ARMSTRONG et LILLIE. Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encourtered in studies of the 1933, St-Louis encephalitis epidemic. *Public. Health Reports*, 1934, XLIX, n° 35, pp. 1018-1027.

de Armstrong et Wooley (1), de Armstrong et Dickens (2), de Findlay (3).

M. Mollaret retient surtout, pour discuter cette hypothèse, qu'il n'avance d'ailleurs qu'avec beaucoup de prudence, la date tardive des accidents, le caractère clinique même des accidents, l'absence de virus amaril dans les humeurs du malade et cela, dès le début de la maladie.

Reprenons un à un ces arguments pour les discuter.

La date tardive de ces accidents, a priori, est un argument qui a sa valeur. La durée d'incubation de la fièvre jaune étant expérimentalement de 3 à 6 jours, on comprend très bien que les réactions vaccinales se produisent vers le 6e jour, mais comment s'expliquer que ces réactions nerveuses graves surviennent tardivement après le 12e jour.

Comme nous l'avons déjà signalé, on peut se demander si l'apparition tardive des accidents n'est pas plus *apparente que réelle*. Les accidents nerveux ont presque toujours été précédés d'accidents fébriles, point sur lequel nous avons déjà insisté, qui sont survenus vers le 6e jour et qui avaient disparu en partie depuis quelques jours lorsque les accidents graves sont apparus. Ce fait n'avait d'ailleurs pas échappé à notre collègue Mollaret qui se demande si les réactions sériques au 8e jour dans la séro-vaccination ne favoriseraient pas la diffusion du virus spontané de la souris dans les centres nerveux « en modifiant temporairement la protection de la barrière dite hémato-encéphalique ».

Nous basant sur des faits cliniques, nous nous demandons si le virus murin amaril neurotrope, chez certains sujets particulièrement sensibles à ce virus, ne serait pas susceptible de donner une maladie évoluant *en deux temps* et rappelant par ce caractère, la fièvre jaune.

Dans la fièvre jaune, il est classique en effet, de décrire deux phases. Une première phase essentiellement infectieuse septicémique, période, suivant l'expression de Jaccoud « inflammatoire, période de réaction générale, sans localisation morbide saisissable ». A cette période, après trois jours, va succéder une courte phase *de rémission* où la température tend à baisser et où le malade demande souvent à se lever et à reprendre ses occupations. Après quelques heures, parfois un jour ou deux, la deuxième phase, avec des signes

(1) Armstrong et Wooley. Studies on the origin of a newly discovered virus which causes lymphocytic chorio-meningitis in experimental animals. *Public Health Reports*, 1935, L, n° 16, pp. 537-541.

(2) Armstrong et Dickens. Benign lymphocytic chorio-meningitis (acute aseptic meningitis). *Public Health Reports*, 1935, L, n° 25, pp. 831-842.

(3) Findlay (G. M.). *Trans. Royal. Soc. Trop. Med.*, 1936, XXIX, 358.

de localisation portant surtout sur les viscères, va apparaître et aboutira le plus souvent à la mort dans un délai variant de 2 à 5 jours.

Il nous paraît donc logique d'admettre que le virus murin amaril peut donner des réactions évoluant elles aussi en deux temps. Le plus souvent, dans les réactions fébriles, tout en resterait à la « première phase inflammatoire », parfois chez des sujets particulièrement sensibles, après une rémission qui serait plus longue que dans la fièvre jaune normale, les accidents se déclareraient et, étant donné le neurotropisme élevé et l'atténuation de ce virus amaril, la phase de localisation ne donnerait plus de signes viscéraux, mais uniquement des signes nerveux et avant tout méningés. Dans les quelques cas où la réaction du 6e jour manque et où les accidents éclatent néanmoins vers le 14e jour (observation 1 de Laigret) on peut se demander si les accidents du début ne sont pas, étant donné leur bénignité, passés inaperçus.

Dans la séro-vaccination et dans l'observation de MM. Darré et Mollaret, le sérum injecté a pu soit masquer en cas d'accidents sériques les accidents du 6e jour, soit même les atténuer considérablement du fait de l'immunité relative qu'elle apporte à l'organisme. Le sérum semble toutefois incapable de les empêcher d'éclater vers le 12e jour, à la deuxième phase de cette « maladie vaccinale ».

Cette façon d'interpréter ces accidents, simple hypothèse que nous ne saurions nullement affirmer, peut s'appuyer également sur les réactions que Sellards et Laigret observèrent à Tunis en 1931 lors de leurs premières vaccinations avec le virus de Theiler.

A cette époque, Sellards et Laigret, injectaient 1/10e de milligramme de cerveau frais de souris et ce vaccin nullement titré leur donna, sur un lot de 7 personnes, trois accidents sérieux. Or, nous relevons, dans l'observation 2 rapportée sur ces premiers essais, les faits suivants : au 6e jour, après l'injection du vaccin, ascension thermique, apyrexie du 9e au 13e jour. Le 13e jour surviennent des accidents caractérisés par des signes nerveux, de l'albuminurie légère, du sub-ictère et des hémorragies pulmonaires.

Les deux autres malades firent des accidents, l'un comme l'autre, au 15e jour, et eurent de la fièvre, de l'albuminurie, et, dans un cas, on constata de l'ictère et des crachats hémorragiques.

Dans l'une de ces trois observations, nous voyons les accidents évoluer en deux temps, avec une rémission entre les accidents. Dans les deux autres cas, la phase fébrile du début semble avoir manqué. A notre sens, il s'agissait indiscutablement d'accidents dus à la fièvre jaune puisque nous retrouvons, en plus des signes nerveux, des signes viscéraux propres à cette maladie (albuminurie, ictère, et crachats sanguinolents).

La date tardive d'apparition des accidents n'est donc pas à notre sens un argument contre leur origine amarile.

Le caractère clinique des accidents, ne rappelant que de très loin la fièvre jaune, ne comporte pas grand enseignement dans la discussion que nous avons entreprise. M. Mollaret est le premier d'ailleurs à reconnaître que l'absence de souffrances viscérales est « un fait négatif qui n'a aucune valeur absolue. On est parfaitement en droit d'envisager le rôle d'un virus amaril à neurotropisme pur ».

De cette étude clinique, le seul point que nous tenons à souligner, c'est l'analogie des symptômes observés. Cette « maladie vaccinale », qu'il s'agisse de séro-vaccination antiamarile ou de vaccination par le virus murin seul, est identique et nous croyons que tous les accidents rapportés jusqu'à ce jour doivent être liés à la même cause : virus spontané de la souris, si l'on admet l'hypothèse de Mollaret ; virus murin neurotrope antiamaril si l'on partage notre façon de voir.

L'absence de virus amaril dans les humeurs des vaccinés, dès l'apparition des accidents nerveux, est un fait qui paraît, à première vue, un peu troublant. M. Mollaret qui, 24 heures après l'élévation thermique, 12 jours après la vaccination, inocula des souris par voie intracérébrale avec le liquide céphalo-rachidien et le sang du malade, ne put retrouver trace du virus amaril. Les jours suivants, il répéta les inoculations et, bien qu'il se soit agi d'un cas particulièrement sévère, jamais il ne put mettre en évidence le virus amaril. Dans notre cas, les mêmes constatations négatives furent faites par M. Stéfanopoulo et jamais, à notre connaissance, au cours des accidents nerveux tardifs, on ne put déceler chez l'homme le virus amaril.

Ce fait, si on admet notre hypothèse, n'est pas pour nous surprendre. En effet, dans la fièvre jaune normale, c'est lors de la première phase septicémique que l'on trouve du virus circulant. Il a toujours disparu lors de la deuxième phase de localisation viscérale. Aussi, rien d'étonnant à ce qu'on ne le retrouve jamais lors des accidents nerveux qui correspondraient à la deuxième phase de la fièvre jaune. C'est beaucoup plus précocement, à notre sens, qu'on aurait quelque chance de le trouver, vers le 5e, 6e jour, date correspondant aux premières manifestations de cette maladie vaccinale.

*
* *

En terminant, nous voudrions signaler un dernier point qui sépare notre malade de celui de MM. Darré-Mollaret. Dans les 2 cas, au début, l'infection semblait grave, la température était élevée, les signes de méningite sévères, et pourtant, dans notre cas, tout devait s'amender rapidement, en 36 heures, tandis que dans l'autre cas, la

défervescence devait se faire attendre 5 jours. On peut se demander si l'injection de 50 cm³ de sérum de convalescent de fièvre jaune, et de 50 de sérum antiamaril Pettit-Stéfanopoulo, ne pourrait expliquer la courte durée des accidents observés chez l'enfant I. C'est là un fait fort plausible, qui viendrait encore renforcer l'hypothèse que nous soutenons.

Cette hypothèse semble également être confirmée par le fait que nos deux sujets (enfant 1 et M. W.) qui ont eu une forte réaction, présentaient 25 jours après leur vaccination une immunité antiamarile élevée et cela bien que n'ayant reçu que la première injection de vaccin.

*
* *

En résumé, dans l'état actuel des choses, nous croyons qu'il est impossible de conclure sur la nature des accidents nerveux observés vers le 14e jour chez les vaccinés de la fièvre jaune. M. Mollaret se demande si ces accidents ne sont pas dus à un virus spontané de la souris, mais n'apporte, comme il le reconnaît lui-même, aucune preuve entraînant la conviction.

Au cours de cet exposé, nous avons tâché de montrer qu'il nous semble plus logique d'admettre que le virus murin antiamaril est susceptible à lui seul de déterminer des accidents nerveux, lesquels, il ne faut pas l'oublier, restent tout à fait *exceptionnels*.

M. Mollaret pense que l'emploi d'un vaccin comme celui de W. Lloyd, préparé à partir de culture de tissu, serait préférable, la souris, pour lui, étant un animal dangereux. Elle permettrait certes de se mettre à l'abri du virus spontané de la souris et nous permettrait peut-être également de trancher d'une façon indiscutable cette discussion, car si l'on observait alors des accidents nerveux tardifs au 12e jour, tout le monde serait d'accord pour admettre que c'est à tort qu'on a jeté la suspicion sur la souris qui a déjà rendu tant de services dans la lutte contre la fièvre jaune.

ÉTUDE DE LA SOUCHE ALGÉRIENNE « KOUBA » DE *THEILERIA DISPAR*. SON IMPORTANCE DANS LA PRÉMUNITION ANTITHEILERIQUE BOVINE

Par Mlle G. CORDIER et MM. J. MENAGER et A. DELORME.

L'intérêt qui s'attache à la prémunition antipiroplasmique bovine, revêt une importance considérable dans le cas de la théiléiose qui occupe le premier rang parmi les piroplasmoses nord-africaines car, jusqu'à ce jour, cette affection s'est montrée réfrac-

taire à tous les nombreux traitements chimiothérapiques entrepris.

C'est pourquoi les résultats encourageants publiés par l'Institut Pasteur d'Alger, après les premières tentatives de prémunition antithéilérique réalisées en Algérie, ont incité les Services d'Elevage de l'Afrique du Nord à faire connaître et à appliquer la méthode dans leurs provinces respectives.

En Tunisie, les essais expérimentaux ont été conduits parallèlement à des opérations de plus grande envergure, celles-ci effectuées gratuitement avec le concours de l'Office d'Expérimentation Agricole.

Le but de cette note est de résumer nos observations de laboratoire.

Il est bien évident que la création d'un état de prémunition n'est pas toujours exempte de dangers et que l'inoculation à un organisme neuf d'un virus-vaccin sous forme de sang porteur d'hématozoaires peut, dans certaines conditions, provoquer une crise aiguë à défaut de la seule réaction vaccinale « prémunisante ».

Nous avons vu (1) qu'il fallait, en effet, tenir compte de plusieurs facteurs importants tels que : le choix des donneurs de virus-sang, l'activité des souches, l'époque du prélèvement des virus-vaccins, la durée de leur conservation, l'état physiologique des sujets à prémunir, etc.

Les recherches conduites avec la rigueur et la sagacité qui caractérisent le professeur Sergent et ses distingués collaborateurs, ont abouti à la découverte d'une souche de virus théilérique, dénommée « Kouba » par les savants de l'Institut Pasteur d'Alger. Le virus « Kouba » se différencie du virus de théiléiose dispar naturelle par deux propriétés essentielles : l'une est une modification d'ordre physiologique en ce sens que ce virus n'infecte plus les tiques, l'autre une modification morphologique puisque le cycle évolutif de cette souche est réduit au seul stade schizogonique ou agamogène sous forme de corps en grenade (2).

Le sang d'un bovin infecté par le virus Kouba ne renferme, à aucun moment, les parasites endoglobulaires en anneaux, virgules, ou bâtonnets que l'on rencontre dans le sang circulant au cours des accès de théiléiose naturelle, éléments auxquels Gonder attribue le rôle de gamétocytes.

Le virus Kouba n'est identifié que par le stade corps en grenade, dont le siège est situé dans les ganglions et dans le tissu réticulo-endothélial des organes profonds. Lors de la crise thermique, qui

(1) G. Cordier et J. Ménager. *Quatre années de prémunition antipiroplasmique en Tunisie*, 1935.

(2) E. Sergent, Donatien, Parrot, Lestoquard. Suppression expérimentale de la reproduction sexuée chez un hématozoaire *Theileria dispar*. *Comptes Rendus Ac. des Sciences*, 5 décembre 1932, p. 1.054.

fait suite, comme nous le verrons plus loin, à l'injection de la souche Kouba, des corps en grenade passent dans le torrent circulatoire en quantité trop faible pour être mis régulièrement en évidence sur les préparations microscopiques du sang, mais en nombre suffisant pour que l'inoculation de quelques centicubes de ce sang, à un bovin neuf, reproduise chez ce dernier, la réaction vaccinale de théilériose.

De telles particularités physiologiques et morphologiques ont fait utiliser, avec succès le virus Kouba dans la prémunition antithéilérique par les auteurs algériens qui concluent en ces termes : « la conséquence pratique de la disparition de la reproduction sexuée de théilériose dispar, c'est qu'un virus bénin de théilériose, prélevé sur un bovin en accès, peut être employé comme vaccin prémunissant, sans créer de porteurs de germes dangereux ».

Désireux d'étudier les propriétés du virus Kouba et sa valeur en qualité de virus sang de prémunition antithéilérique sur des bovins de races diverses importés et élevés en Tunisie, nous avons eu recours à l'obligeance du docteur Donatien, chef de service à l'Institut Pasteur d'Alger, ponr nous procurer cette souche. Nous sommes heureux de saisir à nouveau une occasion de le remercier, ainsi que ses confrères, de son extrême obligeance.

Du 9 janvier 1933 au 19 janvier 1934 nous avons effectué, en série, 56 transmissions expérimentales : 14 sur des sujets de race schwitz, 8 sur des sujets de race gasconne, 13 sur des zébus purs, 10 sur des croisés, 11 sur des montbéliards.

Étude des réactions observées après la première inoculation de virus Kouba. Cas de la génisse 147.

A la date du 9 janvier 1933, la génisse schwitz 147 (16 mois) récemment importée, est inoculée à l'aide de 20 cm³ de virus sang Kouba reçu le même jour (injection sous-cutanée).

L'examen de la courbe thermique révèle une première réaction fébrile d'intensité moyenne (39°7), le 25 janvier. L'hyperthermie se maintiendra les jours suivants avec un clocher à 40°8 le 28, et un autre à 40° le 29, sans cependant que l'état général de la génisse 147 en soit apparemment influencé. Durant la période préfébrile, pendant toute la durée de la crise et au cours des jours qui l'ont suivie nous avons répété les examens microscopiques de sang, toujours sans pouvoir déceler le moindre parasite endoglobulaire.

Sur les frottis de pulpe hépatique recueillie trois fois de suite : le 26 au soir (température 39°7), le 28 (température 40°8) et le 30 au matin (température 39°4) nous avons reconnu la présence de corps en grenade, assez rares il est vrai, sur le premier prélèvement du 26 janvier.

Transmissions réalisées à partir de la génisse 147 à différents moments de la crise thermique.

Premiers passages le 26 janvier 1934 : La crise fébrile débute (39°7), la pulpe hépatique renferme quelques corps en grenade.

Une génisse schwitz n° 149, du même lot que la précédente, est inoculée le 26 janvier, à l'aide de 20 cm³ de sang prélevé sur la génisse 147, au moment où la température de celle-ci atteint 39°7 pour la première fois après la période d'incubation.

Une génisse gasconne n° 139 de 18 mois, d'importation récente également, reçoit le même jour, sous la peau quelques débris de pulpe hépatique de la génisse 147 retirée par ponction à l'aide d'une aiguille à baïonnette et émulsionnée en eau à 7 o/oo, 5 minutes après le prélèvement du sang destiné à la génisse 149. L'examen microscopique de cette pulpe permet de reconnaître la présence de corps en grenade en nombre encore faible.

Ces deux sujets (149 et 139) sont laissés en observation du 1er février au 1er mars. Durant cette période l'on ne remarque ni changement dans leur état général ni la plus légère variation de leur courbe de température ; en outre, ils font l'objet, pendant tout ce temps, d'examens journaliers de sang qui se révèlent constamment négatifs.

Deuxième passage le 27 janvier : Au deuxième jour de la crise (température 39°8, corps en grenade assez rares dans le foie).

Une génisse schwitz 148 (du même lot que les génisses 147 et 149) reçoit sous la peau, le 27 janvier, 60 cm³ de sang prélevé sur la génisse 147 au deuxième jour de sa réaction au virus Kouba.

Après une incubation de 14 jours (du 27 janvier au 10 février durant lesquels la température a très peu varié (38°3-38°7), la courbe s'élève brusquement le 11 au soir à 40°8 pour se maintenir au-dessus de 40 le 12. Le 13 février au matin, la crise fébrile est déjà définitivement terminée. Par ailleurs durant le temps de l'incubation et de l'évolution nous n'avons pu que constater l'absence de symptômes cliniques ainsi que celle d'hématozoaires dans les frottis journaliers.

Troisième passage le 29 janvier : Au quatrième jour de la crise (température 40°, corps en grenade assez nombreux dans les frottis de foie).

Le veau montbéliard n° 132 âgé de 6 mois reçoit sous la peau 25 cm³ du sang de la génisse 147 en fin de crise thermique.

Sur ce veau la réaction consécutive à l'injection de sang se manifestera durant 48 heures, du 11 au 13 février, (clocher à 40°7, rares

corps en grenade dans le foie le 13) avec comme pour les précédents passages, une absence totale de parasites endoglobulaires au cours de l'incubation et de l'évolution.

Passage effectué le 13 février à partir du sang de la génisse 148 au lendemain de la crise thermique.

Le 13 février nous prélevons 50 cm³ de sang sur la génisse 148 qui a terminé la veille sa réaction fébrile de théilériose Kouba ; ce sang est inoculé, sous la peau, à une génisse gasconne 141. Celle-ci réagira à la manière de la génisse 147 durant 5 jours à dater du 28 février.

COURBE DE LA GÉNISSE 148, DU VEAU 132 ET DE LA GÉNISSE 141

En résumé, durant sa crise thermique du 25 au 30 janvier 1933, la génisse 147 a servi de point de départ à quatre transmissions expérimentales dont trois à partir du sang circulant (génisses 149-148, veau 132), la quatrième à l'aide de la pulpe hépatique (génisse 139).

Si l'on admet que l'activité du virus « sang Kouba » de théilériose doit se révéler après une incubation moyenne de 14 à 15 jours (13 pour le veau 132 ; 17 jours pour la génisse 147), par une élévation thermique de durée variable (2 à 5 jours) et par l'existence concomitante d'un stade schizogonique (corps en grenade dans les organes profonds), l'on peut conclure des exemples précédents que les génisses 147, 148 et 132 ont réagi.

Faut-il donc supposer que le virus sang prélevé trop au début de la crise (prélèvement du 26 janvier pour la génisse 149) n'a encore aucun pouvoir infectant et que la petite quantité de pulpe hépatique recueillie par ponction au même moment, en dépit de la présence de quelques très rares corps en grenade, a été insuffisante à provoquer une réaction et, partant, à créer un état de prémunition ?

Cette hypothèse demande un contrôle que nous réalisons six semaines plus tard en réinoculant le 1er mars aux deux génisses 149 et 139, 50 cm³ d'un virus de théilériose Kouba prélevé sur une génisse schwitz n° 141 (la 6e sur notre liste de transmissions en série) à la fin du deuxième jour de la crise thermique (dont la durée sera de 3 jours), au moment où la température atteint 40°9.

Une génisse schwitz n° 145 qui reçoit dans les mêmes conditions 50 cm³ de sang de la 141 sert de témoin.

Effets des réinoculations de virus Sang Kouba aux génisses 139, 149, réaction observée sur la génisse témoin 145.

Cas de la génisse 139 : La réinoculation du 1er mars n'étant suivie d'aucune manifestation après 18 jours d'incubation supposée, nous décidons de la réinfecter pour la 3e fois le 18 mars à l'aide de 25 cm³ d'un virus « sang Kouba de crise » en provenance de notre 8e passage expérimental, en série. La génisse 139 oppose à cette nouvelle épreuve la même indifférence apparente que lors des précédentes inoculations. Il faut en conclure soit que ce sujet est absolument réfractaire aux effets du virus Kouka soit que l'injection première des quelques milligrammes de pulpe hépatique, a réussi à créer un état de prémunition, grâce aux corps en grenade qu'elle renfermait et cela malgré l'absence de la réaction thermique consécutive.

Nous pensons que c'est plutôt la deuxième interprétation qui serait à retenir.

Cas de la génisse 149 : Ce bovin ne semble pas avoir été prémuni après la première inoculation de sang du 26 janvier car la réinfection du 1er mars a eu pour résultat de provoquer une crise thermique d'assez longue durée : du 13 au 19 mars et d'intensité marquée (40° durant 6 jours) accompagnée d'une forte poussée schizogonique (nombreux corps en grenade dans les frottis des 15 et 18 mars).

Cas de la génisse témoin 145 : Parallèlement, chez la génisse témoin, la crise a duré 4 jours avec deux maximums à 40°3 ; le reste du temps les variations ont oscillé entre 39°5 et 39°8.

Le virus sang Kouba récolté à la période cardinale de la crise thermique et injecté à un animal neuf provoque-t-il nécessairement chez ce dernier une réaction apparente. Un animal non réagissant peut-il être considéré néanmoins comme prémuni ?

Premier lot : Trois génisses de 18 mois dont une gasconne n° 140 récemment importée et deux montbéliardes nées dans le service n° 124 et 131 sont inoculées le 15 mars 1933 chacune à l'aide de 40 cm³ de sang prélevé sur la génisse 149 en crise de theilériose « Kouba » depuis le 13 (température supérieure à 40°) ; chez celle-ci la réaction durera encore le 15 et le 16. Tandis que les deux montbéliardes réagissent dès le 28 mars jusqu'au 31 d'une façon presque identique, par contre la génisse 140 n'accuse aucune

modification thermique durant cette période, ni au delà sauf une petite oscillation de 39°2 le 30 mars au soir. Par ailleurs la ponction du foie le lendemain ne permet pas le diagnostic.

Deuxième lot : Six bovins neufs (jeunes sujets de 5 à 18 mois dont 2 veaux montbéliards nos 154 et 153, 1 veau schwitz n° 164, 1 croisé zébu-schwitz n° 5, 1 zébu pur n° 106 et une génisse schwitz D_3) sont inoculés le 28 avril 1934 avec un virus sang Kouba prélevé sur un animal en réaction thermique (au 2e jour de sa réaction qui a duré 3 jours 1/2).

A la suite de cette inoculation l'on ne constate aucune réaction sur la génisse D_3 ni sur le croisé zébu n° 5 ni sur le zébu n° 106.

Le veau 164 fait une réaction d'intensité faible : 39°8 le 12 mai au soir, 39° et 39°3 le 13. Sur les autres 153, 154 nous assistons aux manifestations habituelles (hyperthermie durant 48 heures ; présence de quelques corps en grenade dans le foie). Un frottis de pulpe hépatique prélevée sur la D_3 le 19e jour a montré l'existence de rares corps bleus.

En l'absence d'une réaction consécutive dans les délais habituels, après l'emploi d'un virus sang actif faut-il admettre que les individus « non réagissants » sont neufs à l'égard du virus Kouba, autrement dit que la première injection n'a pas réussi à créer l'état de prémunition ?

Dans ces conditions nous avons étudié les effets d'une deuxième inoculation massive (40 et 50 cm³ de sang Kouba) sur plusieurs sujets qui n'avaient que peu ou pas réagi à la suite de la première.

Ainsi la génisse 140 de notre premier lot a été réinfectée le 12 avril à l'aide de 40 cm³ d'un virus actif Kouba soit un mois après la première tentative de prémunition, sans plus de succès la seconde fois.

Le 4 juillet 1934 (2 mois 1/2 après un premier essai de prémunition par virus Kouba) les sujets du 2e lot, D_3, croisé zébu n° 5, zébu n° 106 « non réagissants », veau 164 faiblement réagissant et veau 153 fortement réagissant ainsi qu'un animal témoin sont éprouvés à l'aide de 40 cm³ d'un sang Kouba.

Les effet de cette réinoculation sont nuls sur le veau 153, sur le croisé n° 5 et sur le n° 106, presque insignifiants (39°5 le 21 juillet au soir) sur la génisse D_3, est assez marqués sur le veau 164 (40°-40°5 le 17 juillet ; 38°8-40° le 18 ; 40°6 et 39°7 le 19) ainsi que sur le témoin (3 jours d'hyperthermie, au dessus de 40°).

A travers nos expériences il semble bien qu'un certain pourcentage d'individus se révèleraient cliniquement indifférents (absence de crise thermique) aux effets du virus Kouba, malgré l'emploi de doses élevées : 40 à 50 cm³. Cette proportion de non réagissants

serait même plus considérable dans la pratique, puisque, d'après les observations que nous avons faites, à la suite des essais de prémunition antithéilérique à l'aide de ce virus-sang, dans plusieurs élevages suivis avec la rigueur nécessaire, le taux des animaux n'ayant pas réagi, a dépassé 50 o/o.

Est-ce à dire que la crise thermique doive être envisagée comme le critérium de la valeur « prémunisante » du virus-sang Kouba?

Sans doute, lorsque l'inoculation d'un tel virus à un bovin neuf s'accompagne après un délai moyen de 14 à 16 jours, d'une réaction fébrile et de l'apparition de corps en grenade dans le foie, l'on est autorisé à le déclarer prémuni contre le virus Kouba.

Toutefois, l'absence de fièvre n'est pas suffisante pour conclure à la non prémunition car il est des cas où nous avons pu déceler des corps bleus de Koch dans la pulpe hépatique, en dehors de toute élévation de température, au moment qui normalement aurait dû coïncider avec la phase réactionnelle. De tels sujets se sont montrés réfractaires aux réinoculations comme ceux qui avaient antérieurement réagi (génisse 140). Enfin il est des non réagissants, chez lesquels il n'a été vu aucun parasite hépatique et qui ont manifesté la même indifférence à une réinoculation du virus-sang Kouba (D_5 — 106, croisé n° 5).

Néanmoins, lorsque l'inoculation de virus-sang Kouba n'est suivie d'aucune des manifestations symptomatiques habituelles, il est toujours permis de supposer que l'injection dans ce cas n'a pas réussi à créer l'état de prémunition.

Effets des doses.

Nous avons successivement fait varier les doses et comparé les effets des injections de quantités assez élevées (40 à 60 cm³) à ceux de quantités plus faibles 5 à 10 cm³. A la dose de 5 cm³ le virus Kouba prélevé comme nous l'avons mentionné, c'est-à-dire au moment le plus accusé de la crise thermique, a montré une activité comparable à celle des doses plus fortes étudiées précédemment. Il nous suffira de citer le seul exemple d'un taureau schwitz de 2 ans qui à la suite de l'injection le 31 mars 1933, d'une dose de 5 cm³ de virus-sang, présenta du 18 au 21 avril suivant, une élévation de température considérable : 41°2 à 41°6.

Races.

Il ne semble pas que nous puissions établir de différences dans la sensibilité au virus Kouba des sujets de races gasconne, montbéliarde, schwitz et croisés indigène-schwitz ou indigène-montbéliard

sur lesquels nous avons expérimenté. Dans l'ensemble les réactions ont été sensiblement de même nature.

Les zébus nous ont paru beaucoup plus résistants au virus-sang Kouba : ainsi, sur 13 courbes se rapportant à des zébus de l'Inde suivis régulièrement pendant un mois après l'inoculation, 7 n'ont accusé aucune variation : cas des zébus nos 107, 202, 204, 116, 91 traités à l'aide de doses variant de 5 à 50 cm³ ; l'une a présenté une oscillation le 13e jour (39°4) et une autre le 14e jour (39°5) : cas du zébu n° 92 qui avait reçu 20 cm³. Une autre a oscillé entre 39°8 et 39°5 le 19e jour : (zébu pur C inoculé avec 60 cm³) ; trois autres ont dévié de la normale durant 48 heures, à partir du 19e jour d'incubation avec comme températures moyennes : 39°5. Un seul maximum à 40°, sur deux sujets 111, 112, température moyenne 39°7 avec un maximum à 40°3 : (zébu 110), ces trois derniers ayant été prémunis à l'aide de 5 cm³.

Enfin, la 13e courbe a enregistré durant 4 jours, les températures suivantes : 39° ; 39°9 — 39° ; 40° — 39°6 ; 39°5 — 39° ; 39°5 13 jours après l'inoculation sous-cutanée de 50 cm³ de virus-sang.

A deux reprises nous avons pratiqué une ponction du foie, l'une sur le zébu n° 91, 18 jours après l'injection de virus-sang, l'autre sur le zébu n° 13 en hyperthermie (40°). L'examen a été déclaré négatif pour le premier sujet, positif (quelques rares corps en grenade) pour le second.

Durée d'utilisation du virus-sang Kouba.

Déjà quelques jours après la récolte, le virus-sang de crise perd son activité et si nous avons pu quelquefois produire la réaction typique après l'inoculation d'un sang conservé 6 jours au laboratoire (18° à 20°) ou à la glacière (+ 2°), le plus souvent au contraire le virus-sang Kouba est rapidement dépouillé de son pouvoir actif après 4 jours.

Ces premières expériences nous ont montré :

1° que le virus-sang de théilériose « Kouba » ne peut être cultivé qu'*in vivo* ;

2° que ce virus ne se trouve dans le sang qu'au moment de la crise thermique et uniquement sous la forme « corps en grenade » ;

3° que tout au début de cette crise le sang n'est pas toujours apte à reproduire sur un animal neuf, une réaction du même ordre, malgré que la ponction du foie révèle déjà la présence de quelques corps en grenade ;

4° que le moment le plus favorable pour la récolte du virus-sang Kouba correspondrait à la période cardinale de la crise thermique;

5° que du sang prélevé aussitôt après celle-ci véhiculerait encore suffisamment de corps en grenade pour provoquer une crise caractéristique de la théilériose Kouba sur un sujet neuf;

6° que 2 ou 3 jours après la fin de l'hyperthermie le sang n'est plus actif;

7° que l'inoculation d'un virus-sang de crise n'est pas toujours suivie d'une réaction apparente;

8° que lorsque la crise se manifeste après une incubation moyenne de 14 à 18 jours il est difficile d'en préciser à l'avance la durée et le maximum d'intensité;

9° que les doses faibles (5 à 10 cm³) sont susceptibles d'agir comme des doses plus fortes (40 à 60 cm³);

10° que les bovins de races européennes et indigènes ainsi que lés croisés sont sensibles au même degré au virus-sang Kouba que les zébus de l'Inde apparaîtraient plus résistants aux effets de ce virus;

11° que le virus sang ne conserverait son pouvoir infectant que 4 à 5 jours au plus après sa récolte.

L'étude des propriétés de ce virus souligne la difficulté de son entretien qui exige des passages fréquents et réguliers de bovin à bovin, passages qu'il est nécessaire de faire en série si l'on veut augmenter les chances de conservation d'une telle souche.

Pour notre part nous avions adopté deux procédés; le premier consistait à recueillir du sang à différents moments de la crise thermique faisant suite à un délai normal d'incubation. La première récolte se faisait dès la première élévation supérieure à 39°5, elle était généralement suivie de deux ou trois autres effectuées au cours de la période fébrile de 12 heures en 12 heures selon la durée de celle-ci. Les sangs recueillis à raison de 30 à 40 cm³ à chaque ponction, étaient mélangés et conservés à la glacière à + 2° pendant le temps de l'évolution. Aussitôt l'apparition de la défervescence, un animal neuf (quelquefois deux selon nos disponibilités) recevait sous la peau 30 à 50 cm³ du mélange des sangs.

Le deuxième procédé ne différait du précédent que par l'utilisation immédiate du sang prélevé aux différents stades de l'hyperthermie : nous injections, en effet, durant 2 ou 3 jours de suite au même bovin successivement 10 à 15 cm³ de sang prélevé chaque jour sur le sujet en crise pendant toute la durée de celle-ci afin d'être sûrs d'avoir saisi à un moment donné, le passage des corps en grenade dans le torrent circulatoire.

Du point de vue purement pratique ce virus Kouba n'est intéressant qu'autant qu'il est appelé à jouer un rôle au titre de virus pré-

munisant contre la théilériose naturelle puisqu'il exige pour sa conservation, des passages réguliers par bovins absolument neufs, ce qui entraîne une organisation complète dont l'importance est fonction de la fourniture du virus sang.

Le virus Kouba est en effet le virus utilisé par les auteurs algériens dans la prémunition antithéilérique bovine, depuis plusieurs années, virus dont nous avons à notre tour éprouvé expérimentalement le pouvoir prémunisant, dans 2 contre-épreuves successives.

La prémunition transposée dans la pratique, a été établie sur les mêmes bases que dans le domaine de l'expérimentation : il s'agit du même virus sang prélevé dans les mêmes conditions et qui est employé à la dose moyenne de 10 cm³ en injection sous la peau, 3 à 4 jours au plus après la saignée des donneurs de virus.

Utilisé pour la première fois sur des animaux jeunes et sur des femelles non gestantes et faibles laitières, le virus sang reproduit dans 20 à 25 o/o des cas, tout au plus, les réactions d'intensité plus ou moins accusée que nous avons décrites dans le paragraphe des essais expérimentaux, sans entraîner la mortalité.

L'observation a prouvé qu'après les opérations de prémunition malgré l'absence de réaction vaccinales sur le plus grand nombre des bovins prémunis, la résistance à la théilériose naturelle était apparue d'une façon manifeste : dans des élevages où des lots d'animaux témoins avaient été laissés en cohabitation avec des sujets prémunis les pertes se sont élevées à 9,09 o/o sur ceux-là contre 1,54 o/o sur ceux-ci.

Expériences de contrôle de la valeur du pouvoir prémunisant de la souche Kouba à l'égard du virus de la théilériose dispar naturelle.

Il nous a paru alors intéressant d'éprouver, à l'aide d'un virus sang de théilériose dispar naturelle, la résistance de quelques-uns de nos bovins prémunis par le virus Kouba.

Première expérience de contrôle : Deux bovins, l'un, n° 135, mâle, croisé schwitz montbéliard, né le 13 novembre 1932, l'autre, n° 133, femelle montbéliarde, née le 30 octobre 1932, sont tous deux prémunis le 12 avril 1933 au moyen de 40 cm³ de virus sang Kouba pour le n° 135 et de 10 cm³ pour le n° 133. Consécutivement à cette injection ils font tous deux une réaction thermique qui dure du 27 avril au 2 mai chez la femelle, du 25 au 29 avril chez le mâle, sans altération apparente de leur bon état général, et sans réaction endoglobulaire. En outre, dans le courant du mois de mai, le veau 133 a fait une fièvre aphteuse assez grave.

A la date du 3 août 1933, ces 2 bovidés sont éprouvés, en même temps qu'un veau témoin montbéliard n° 150, de 6 mois 1/2 à l'aide d'une injection sous-cutanée de 1 cm³ de sang récolté sur un bovin de l'élevage St-C... atteint de théilériose naturelle, une heure avant sa mort (sang très chargé en parasites, hématies multiparasitées).

Il suffit de jeter un regard sur les courbes qui relatent les réactions consécutives à cette épreuve pour reconnaître l'état de résistance indéniable des sujets 133 et 135 à l'égard du virus de théilériose dispar naturelle : tandis qu'ils n'ont présenté qu'une oscillation thermique insignifiante (1 jour 1/2 avec 39°5, 21 jours après l'inoculation virulente en ce qui concerne la génisse 133, un seul clocher à 39°8 après 24 jours quant au n° 135) le témoin, à la suite d'une incubation de 17 jours, a fait une crise typique de théilériose, il est mort au bout du 7e jour de sa maladie, en hypothermie, le sang ayant été reconnu envahi par les parasites (forme en anneaux, virgules, bâtonnets, etc.) dès le 21 août. Des examens microscopiques effectués tous les jours pour les 3 bovins en observation nous ont montré, parallèlement, quelques rares parasites endoglobulaires de théiléria dispar (5 à 6 hématies parasitées pour 1.000), dans le sang de la génisse 133, les 24, 25 et 26 août. Le sang du veau 135 a toujours été reconnu indemne de parasitisme.

Deuxième expérience de contrôle : Parmi les sujets prémunis le 8 mai 1935, à l'Etablissement d'Elevage de Sidi-Tabet, contre la théilériose *dispar* à l'aide du virus Kouba (dose 10 cm³) nous choisissons trois d'entre eux ayant présenté : l'un une réaction vaccinale nette (schwitz C_8) un deuxième une réaction légère (zébu 110), le troisième, une réaction nulle (zébu 202), que nous destinons à une contre-épreuve. Celle-ci est faite le 23 juillet, à partir du sang d'une vache n° 13 (schwitz) de l'élevage Dj... en crise de théilériose *dispar* (sang présentant déjà d'assez nombreux parasites, hématies multiparasitées). Les trois bovins C_8, 110 et 202 ainsi que deux témoins C_1 (veau schwitz de 6 mois) C_{20} (zébu du même âge) reçoivent chacun, sous la peau, une quantité de sang virulent égale à 1 cm³.

Nous ferons remarquer que la vache n° 13 qui a fourni le sang virulent, n'a pas succombé à la maladie bien que, durant plusieurs jours, son état ait inspiré quelque inquiétude et nécessité un traitement (gonacrine, progone). L'on serait tenté d'attribuer à cette chimiothérapie la guérison constatée si par ailleurs nous n'avions assisté à de semblables améliorations sur des animaux du même élevage qui, atteints de la même affection, ont été laissés sans soins au titre de témoins. Les observations faites ultérieurement ont

prouvé que cette année, dans l'élevage Dj..., la théilériose *dispar* n'avait pas revêtu un caractère de gravité extrême, aucune mortalité n'ayant été enregistrée sur les malades non soignés (au total 7 cas de théilériose à marche identique dont 4 traités et 3 laissés comme témoins).

D'ailleurs les constatations relatives à nos transmissions expérimentales sont en tous points comparables à celles de la clinique.

Marche de l'affection après la contre-épreuve sur les bovins schwitz C_8, zébu 110, zébu 212 (tous trois prémunis), schwitz C_1 témoin, zébu C_{20} témoin.

Au cours de cette deuxième expérience de contrôle nous avons pu constater :

1° que le virus d'épreuve était dépourvu de pouvoir mortel car aucun bovin du lot témoin n'a succombé à son action (nous étions d'ailleurs en droit de supposer qu'il en serait ainsi après avoir enregistré la guérison de la vache 13 donneuse de virus) ;

2° que ce virus d'épreuve était cependant doué d'un pouvoir pathogène puisqu'il a provoqué une crise de théilériose aiguë (présence de parasites endoglobulaires et longue période fébrile) 9 jours chez le témoin C_1 ; petite crise fébrile (3 jours), rares parasites chez le prémuni schwitz C_8 ;

3° que les zébus prémunis avaient supporté sans la plus légère réaction l'inoculation d'épreuve ;

4° que sur le zébu témoin l'activité du sang virulent s'était bornée à une seule oscillation thermique (40°) d'une durée de quelques heures, sans réaction parasitaire concomitante, le 15e jour après l'inoculation ;

5° que les zébus de race pure offraient une résistance plus grande au virus de théilériose *dispar*, comparativement aux bovins de races françaises importées ;

6° que les propriétés prémunisantes du virus de théilériose « Kouba » ressortent également de cette deuxième contre-épreuve malgré l'absence de mortalité chez les témoins ce qui tend à prouver que d'une année à l'autre le pouvoir protecteur du virus-vaccin se conserve sensiblement égal à lui-même, en dépit de nombreux passages effectués pour entretenir la souche *in vivo*.

Ces expériences de prémunition ont maintes fois débordé le cadre du laboratoire, mais toujours pour aboutir aux mêmes conclusions notamment lorsqu'il s'est agi de prémunir contre la théilériose des reproducteurs importés après la date officielle des opérations vaccinales annuelles, ou des bovidés qui n'avaient pu être vaccinés,

pour des raisons d'ordre physiologique, au moment de nos tournées.

Le fait d'entretenir le virus sang Kouba dans plusieurs instituts vétérinaires en même temps présenterait en outre, un autre avantage : celui d'être à peu près certain de ne jamais perdre complètement cette souche dont la conservation s'avère, nous l'avons vu, assez délicate car il suffirait en cas d'échec au cours d'une transmission expérimentale, de la redemander à celui des laboratoires qui, plus favorisé, l'aurait en sa possession. C'est d'ailleurs ce qui s'est produit plusieurs fois et nous avons été heureux de pouvoir, à deux reprises différentes, satisfaire des demandes de cet ordre qui nous avaient été adressées par l'Institut Pasteur d'Alger.

Essais de réactivation.

Il nous est arrivé de voir tout à coup se rompre la chaîne de nos transmissions expérimentales et de rechercher un moyen de récupérer le virus sang en dehors des conditions habituelles. C'est ainsi que nous avons eu l'idée d'appliquer en médecine vétérinaire la méthode de réactivation des affections latentes à hématozoaires déjà connue en clinique humaine. « L'on sait, en effet, que certains expérimentateurs ont utilisé la contraction splénique produite par l'injection hypodermique d'adrénaline pour rechercher si dans le sang périphérique n'apparaissaient point de germes infectieux jusqu'alors cantonnés dans la rate ».

En ce qui concerne le paludisme, des auteurs roumains ont obtenu de cette façon la réactivation d'une malaria latente (1).

Souvent l'hématozoaire reparaît dans la circulation superficielle une demi-heure après l'injection d'adrénaline, réapparition qui s'accompagne généralement d'une poussée de température plus ou moins forte.

Une injection de chlorhydrate d'adrénaline réussirait-elle chez un bovin en puissance de théilériose Kouba latente, à provoquer une contraction de la rate, d'où expulsion possible de corps en grenade (hôtes habituels des organes profonds), qui, remis en circulation dans le sang périphérique, lui conféreraient à nouveau, son pouvoir de sang virus Kouba ?.

Nous avons donc essayé de réactiver le sang d'une génisse schwitz n° 146 qui, prémunie le 12 avril 1933 avait fait, dès le 27

(1) Gobert, Krouch, Villain. Action comparative de la plasmochine et de la quinine dans le traitement du paludisme humain. *Compte rendu du IIe Congrès internat. du paludisme.* Alger, 1930, t. II, p. 199.

du même mois, une crise vaccinale normale (hyperthermie durant 48 heures, corps bleus de Koch dans le foie).

Le 24 mai soit moins d'un mois plus tard, cet animal est traité à 9 h. 40 au moyen de 5 cm³ d'une solution d'adrénaline au 1/1.000ᵉ en injection sous la peau, la température au même moment s'élève à 38°4. Nous continuerons à la relever de 5 en 5 minutes durant une heure un quart. Parallèlement nous effectuerons des prélèvements de sang pour examens microscopiques. Dans ces conditions la courbe thermique a conservé une parfaite forme en plateau et les frottis n'ont apporté aucune indication précise. La génisse 146 a servi de point de départ à deux transmissions expérimentales d'une part à l'aide de sang récolté avant l'inoculation du chlorhydrate d'adrénaline (veau 157 qui a reçu 20 cm³ sous la peau), d'autre part à l'aide de 20 cm³ d'un mélange à parties égales des sangs récoltés successivement à la 30ᵉ et à la 60ᵉ minute après l'injection (veau 160).

Ces deux tentatives d'infection des veaux 157 et 160 par le moyen du sang 146 avant et après sa réactivation ont totalement échoué.

Nous avons repris cette expérience de réactivation sur deux bovins, six semaines après une crise grave de piroplasmose bigéminée. Le sang d'un tel sujet étant infectant encore plusieurs mois après l'accès aigu il était inutile de vérifier la valeur du procédé à l'adrénaline, autrement que par l'étude des variations thermiques et du parasitisme du liquide sanguin superficiel. En suivant le protocole décrit ci-dessus (injection de 5 cm³ de chlorhydrate d'adrénaline, prise de température et de sang de 5 en 5 minutes durant 1 heure et demi) nous n'avons pas été plus heureux : à aucun moment nous n'avons pu saisir le passage de piroplasmes dans les globules de la circulation périphérique.

En résumé, dans les conditions de nos expériences :

1° le virus-sang de théilériose « Kouba » s'est caractérisé par un certain nombre de propriétés que nous avons définies à l'un des paragraphes ci-dessus.

2° Il s'est en outre révélé doué d'un pouvoir prémunisant très net à l'égard du virus de théilériose *dispar* naturelle.

3° Il n'a pas été possible de réactiver, par le procédé à l'adrénaline, la théilériose Kouba latente.

Travail de l'Institut Arloing.

ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ DE LA PRÆQUINE (PLASMOCHINE) ET DE LA RHODOQUINE (710)

(Deuxième note)

Par P. DECOURT

Nous avons déjà indiqué que nous utilisions à titre de gamétocides, dans la thérapeutique prophylactique ou curative du paludisme, soit la Præquine, soit la Rhodoquine, soit l'association à parties égales de ces deux corps.

Nous utilisons maintenant exclusivement cette dernière association et nous croyons utile, après plus de 18 mois d'étude, d'indiquer les raisons qui nous ont conduit à fixer ainsi notre choix d'un gamétocide.

* * *

Parmi les nombreuses substances gamétocides que nous avons étudiées, deux nous parurent utiles à conserver.

La Rhodoquine (710) et la Præquine (Plasmochine).

La toxicité de ces deux substances varie légèrement suivant les races animales. C'est ainsi que la dose maxima tolérée est, *chez la souris*, pour des souris de 20 g. :

1° *Par voie sous-cutanée* (Fourneau) :

Præquine	0 g. 001
Rhodoquine	0 g. 002

2° *Par voie buccale* (Trefouel et Bovet) :

Præquine	0 g. 002
Rhodoquine	0 g. 004

3° *Par voie intraveineuse* (Launoy) :

Præquine	0 g. 0002 à 0 g. 0003
Rhodoquine	0 g. 0004

Chez le lapin, par kilogramme, la dose maxima tolérée est :

1° *Par voie sous-cutanée* (Fourneau) :

Præquine	0 g. 015
Rhodoquine	0 g. 030

2° *Par voie intraveineuse* (Launoy) :

Præquine	0 g. 0035
Rhodoquine	0 g. 0072

Chez le calfat, la dose maxima tolérée rapportée au kilogramme est :

1° *Par voie sous-cutanée* (Sarvonnat et Champagne) :

Præquine	0 g. 015
Rhodoquine	0 g. 030

Il peut exister de légères différences suivant les lots d'animaux utilisés pour les expériences. Mais le rapport entre les doses maxima tolérées de chacun de ces corps reste sensiblement le même et l'on voit que, chez l'animal, la Rhodoquine est environ moitié moins toxique que la Præquine.

Chez l'homme par contre, la Præquine et la Rhodoquine sont tolérées sensiblement aux mêmes doses. Il faut noter à ce propos que la toxicité peut varier considérablement, d'un pays ou d'une race à l'autre. C'est ainsi qu'en Indochine les Indigènes supportent des quantités de Rhodoquine doubles ou triples des doses tolérées en Afrique du Nord.

Nous avons déjà indiqué que cette différence paraissait liée à l'état hygrométrique. Les troubles que nous avions constatés en Tunisie en 1933 (avec des posologies très supérieures aux posologies maintenant utilisées) apparurent au même moment chez les divers malades, et à deux reprises, séparées de quelques jours, pendant lesquels les signes d'intolérance diminuèrent ou disparurent complètement. Or, ces deux périodes, qui marquèrent l'apparition de ces signes d'intolérance, coïncidaient exactement avec deux baisses de la courbe hygrométrique par sirocco et les troubles disparurent définitivement lorsque la courbe hygrométrique s'éleva de nouveau. L'humidité élevée de l'Indochine pourrait donc permettre d'expliquer la plus grande tolérance dans ce pays.

*
* *

Nous avons vu que la Præquine et la Rhodoquine sont supportées chez l'homme à des doses sensiblement égales. A dose égale, leur activité est également comparable. Par contre, nous avons été frappé dès le début de nos études par le fait que les signes d'intolérance sont tout à fait différents suivant les produits utilisés.

Le signe qui décèle l'intolérance à la Præquine est la cyanose, la Præquine provoquant, en effet, à dose toxique la formation de méthémoglobine et quelques troubles de la musculature cardiaque.

La Rhodoquine n'a, par contre, jamais provoqué de cyanose, l'intolérance aux doses élevées, utilisées autrefois, s'étant révélée sous forme de troubles nerveux (vertiges, parésies, diplopie), troubles que la Præquine inversement ne provoque pas.

Il faut donc considérer, non seulement la toxicité globale, mais aussi ce que nous appellerons *l'électivité toxique*. Sans entrer dans le détail des nombreuses expérimentations faites au laboratoire sur l'animal, on peut conclure que la Præquine : chez la souris, le rat, le cobaye, le chat, le chien, est toxique pour le globule rouge et le myocarde, qui sont d'origine *mésodermique*, alors que la Rhodoquine est au contraire, chez les mêmes animaux, toxique pour la cellule nerveuse qui est d'origine *ectodermique*. Il n'en est pas de même pour tous les animaux. C'est ainsi que la Præquine, chez le lapin, est toxique pour la cellule nerveuse comme la Rhodoquine.

*
* *

Nous avons montré autrefois avec Yvan Bertrand (1) qu'une intoxication pouvait détruire ou respecter d'une manière extrêmement élective des cellules semblables et dont seule différait l'origine embryologique au point que les microphotographies des lésions correspondaient très exactement aux planches embryologiques (2).

En constatant que les « électivités toxiques » de la Præquine et de la Rhodoquine portent sur des systèmes qui diffèrent embryologiquement dès l'origine, nous avons pensé que ces toxicités devaient rester dissociées, au moins partiellement, lorsqu'on les administre simultanément. En d'autres termes, que ces toxicités devaient agir chacune pour leur propre compte.

Une série d'expériences fut instituée afin de vérifier ou d'infirmer la réalité de cette hypothèse. La Rhodoquine et la Præquine furent tout d'abord administrées à différents lots de souris, soit séparément, soit en association. Le produit était incorporé à une boulette de mie de pain et introduit directement dans le gosier de l'animal.

Ces expériences montrèrent que la Præquine et la Rhodoquine, comme chez l'homme, provoquent des troubles toxiques d'une allure totalement différente.

Les souris intoxiquées par la Præquine sont extrêmement cyanosées ; les oreilles sont blanc bleuâtre ; on ne distingue plus les vais-

(1) Ph. Decourt. Etude clinique sur le système nerveux dans le Typhus Exanthématique. *Paris Médical*, nº 17, 27 avril 1929, pp. 400-404 ; Y. Bertrand et Ph. Decourt. Dégénérescence aiguë du complexe olivaire néo-cérébelleux, secondaire à un cas de Typhus Exanthémathique. *Revue Neurologique*, juin 1929 ; Ph. Decourt. L'élément toxique dans les complications du Typhus Exanthématique. *Revue de Médecine et Hygiène Tropicale*, mars-avril 1930.

(2) On constatait la disparition totale de toutes les cellules d'origine néo-cérébelleuse et la conservation intégrale des cellules d'origine paléo-cérébelleuse. Le fait était d'autant plus caractéristique que les lésions étaient bilatérales, parfaitement symétriques, et que l'intrication des cellules olivaires, néo-cérébelleuses et paléo-cérébelleuses est particulièrement complexe chez l'homme.

seaux. Ces souris ont conservé, malgré l'intoxication, l'usage de leurs pattes.

Inversement, les souris intoxiquées par la Rhodoquine présentent une parésie du train postérieur, mais, par contre, ont conservé la couleur rose normale de leurs téguments. Les vaisseaux sous-cutanés de l'oreille sont rouge vif comme à l'état habituel.

On détermina, pour ce lot de souris, la dose maxima tolérée de Præquine et de Rhodoquine (0 g. 002 pour la Præquine ; 0 g. 004 pour la Rhodoquine) les doses étant calculées en gramme pour 20 grammes d'animal. Ces expériences préliminaires faites, on prit trois lots d'animaux qui furent régulièrement traités parallèlement, l'un recevant une dose déterminée de Præquine, le second recevant une dose déterminée de Rhodoquine, et le troisième, la somme des doses de Rhodoquine et des doses de Præquine administrées aux deux premiers lots.

Les résultats furent les suivants :

a) *Rhodoquine* per os *0,005*. *Præquine* per os *0,003*.

	Præquine	Rhodoquine	(Præquine + Rhodoquine)
13.9.34	1 sur 1 morte	1 sur 1 survit	1 sur 1 survit
14.9.34	2 sur 2 mortes	2 sur 2 mortes	1 sur 2 survit

b) *Rhodoquine* per os *0,0045*. *Præquine* per os *0,0025*.

	Præquine	Rhodoquine	(Præquine + Rhodoquine)
21.9.34	3 sur 5 mortes	4 sur 5 mortes	3 sur 5 mortes

c) *Rhodoquine* per os *0,004*. *Præquine* per os *0,002*.

	Præquine	Rhodoquine	(Præquine + Rhodoquine)
22.9.34	2 sur 2 surviv.	1 sur 2 survit	1 sur 2 survit
24.9.34	4 sur 5 mortes	1 sur 5 survit	3 sur 5 mortes
26.9.34	1 sur 5 mortes	0 sur 5 survit	3 sur 5 mortes

En groupant les résultats des différentes expériences, on arrive au total suivant :

Mortalité par la Præquine seule	11/20
Mortalité par la Rhodoquine seule	8/20
Mortalité par l'association Rhodoquine-Præquine . .	11/20

Ces premiers résultats incitèrent à répéter les expériences sur d'autres lots de souris et en utilisant un plus grand nombre d'animaux. Dans ces nouvelles expériences (octobre-novembre 1934), les produits furent d'abord administrés par voie sous-cutanée.

Un travail préliminaire fixa les doses maxima tolérées par les souris appartenant à l'élevage qui devait servir aux expériences. Ensuite à un premier lot de souris, on injecta la dose maxima tolérée de Præquine; à un deuxième lot, la dose maxima tolérée de Rhodoquine; à un troisième lot la même dose de Præquine plus la même dose de Rhodoquine. On obtint les résultats suivants :

Præquine seule	Rhodoquine seule	Præquine + Rhodoquine
5 morts sur 17	5 morts sur 17	2 morts sur 20

Une expérience semblable faite sur le même élevage de souris, mais en substituant la Plasmochine de fabrication allemande à la Præquine de fabrication française, donna des résultats pratiquement identiques :

Plasmochine seule	Rhodoquine seule	Plasmochine et Rhodoquine
7 morts sur 17	5 morts sur 17	4 morts sur 20

Une expérience fut effectuée d'une façon comparable par injections intraveineuses.

Les résultats furent les suivants (les doses injectées sont rapportées à la souris d'un poids moyen de 20 g.) :

Præquine seule	Rhodoquine seule	Præquine + Rhodoquine
0 g. 0001 30 souris, 11 morts *0 g. 00014* 30 souris, 14 morts *0 g. 0002* 30 souris, 30 morts	*0 g. 0001* 4 souris, 0 mort *0 g. 00014* 4 souris, 0 mort *0 g. 0002* 30 souris, 8 morts	*0 g. 0001 + 0 g. 0001* 30 souris, 9 morts *0 g. 00014 + 0 g. 00014* 30 souris, 10 morts *0 g. 0002 + 0 g. 0002* 30 souris, 30 morts *0 g. 0001 + 0 g. 0002* 30 souris, 12 morts

Si l'on résume ces derniers résultats, on voit que la toxicité globale du mélange correspond sensiblement à la toxicité particulière du corps le plus toxique dans le mélange.

Par exemple :

Pour 0 g. 0001 de Præquine seule, on a 37 0/0 de morts.
Pour 0 g. 0002 de Rhodoquine seule, on a 27 0/0 de morts.
Pour 0 g. 0001 de Præquine + 0 g. 0002 de Rhodoquine, on a 40 0/0 de morts.

D'autres expériences furent encore réalisées quelque temps plus tard, trois lots de souris reçoivent respectivement :
1) de la Præquine seule,
2) de la Rhodoquine seule,
3) une association Rhodoquine et Præquine avec deux pourcentages différents de chacun de ces corps.
L'injection est faite dans les veines de la queue de manière à introduire 0 cm³ 5 environ par minute d'une solution à 0,05 0/0.
Voici les principaux résultats comprenant la toxicité avec la Præquine seule, la Rhodoquine seule, et une association Præquine-Rhodoquine.
Les doses sont indiquées en milligrammes par souris de 20 grammes.

Præquine seule	Rhodoquine seule	Association Præquine + Rhodoquine
0 mg 14 10 souris, 3 morts *0 mg. 20* 20 souris, 11 morts	*0 mg. 30* 10 souris, 8 morts	*0 mg. 30* (0 mg 10 + 0 mg. 20) 10 souris, 3 morts *0 mg. 34* (0 mg. 14 + 0 mg 20) 10 souris, 6 morts

On constate là encore que l'association est nettement moins toxique que chacun des deux corps pris séparément.

*
* *

L'hypothèse de travail que nous avons avancée au début peut être énoncée de la façon suivante : *deux substances dont la toxicité atteint électivement des systèmes embryologiquement différents n'associent pas leur toxicité lorsqu'on administre ces deux sub-*

stances simultanément. Nous voyons que les faits viennent confirmer cette hypothèse : chez la souris, l'électivité toxique diffère totalement pour la Prœquine et pour la Rhodoquine, la première se montrant toxique pour le mésoderme, la seconde pour l'ectoderme : il en résulte normalement chez cet animal une dissociation complète de la toxicité de ces deux corps.

Par contre, la Prœquine et la Rhodoquine ont chez l'oiseau une électivité toxique sensiblement analogue. Il ne doit donc pas y avoir en principe de dissociation toxique. C'est ce qu'ont montré en effet des expériences dont il nous paraît inutile de rapporter ici le détail, qui furent réalisées sur le calfat, par voie buccale et par voie sous-cutanée.

Fait intéressant : dans une expérience plus récente effectuée sur un nouveau lot de souris, on ne constata pas, pour une raison que nous ignorons, la différence d'électivité toxique habituelle; chez les mêmes souris, on put constater qu'il n'y avait pas de dissociation toxique.

Les phénomènes biologiques dépendent de trop nombreux facteurs pour être constants. Mais une loi, même en biologie, doit se montrer constante pour être acceptée. Or, la contre épreuve apportée par ces dernières expériences semble devoir permettre d'ériger en loi l'hypothèse formulée au début de ce travail.

*
* *

Chez l'homme, nous avons vu que l'électivité toxique diffère totalement pour la Prœquine et la Rhodoquine; ce sont d'ailleurs les constatations cliniques qui nous ont amené à réaliser l'étude précédente.

Nous avons maintenant utilisé, sur une très large échelle, en thérapeutique, l'association Rhodoquine-Prœquine. Cette association s'est toujours montrée remarquablement tolérée.

L'expérimentation humaine ne permet pas de chercher les limites de tolérance comme l'expérimentation animale. Nous trouvons cependant un remarquable élément d'étude dans la confrontation des expériences suivantes.

Nous avons montré autrefois que les gamétocides prescrits *après* traitement par la quinine ou la quinacrine se montrent moins toxiques que lorsqu'un traitement mixte schizonticide-gamétocide est administré d'emblée. Or, des expériences ont été réalisées à l'étranger visant, pour des raisons d'ordre pratique, au traitement simultané du paludisme par l'atébrine (= quinacrine) et la plasmochine (= prœquine), en associant ces deux corps dans la proportion de 10 à 1.

Tonicello (en Italie) (1) traite ainsi 12 malades. Un reçoit 0 g. 40 d'Atébrine + 0 g. 04 de Plasmochine par jour. Huit reçoivent 0 g. 30 d'Atébrine + 0 g. 03 de Plasmochine; enfin trois reçoivent 0 gr. 20 d'Atébrine + 0 g. 02 de Plasmochine. Ces doses sont administrées en plusieurs fois dans la journée. Certains malades reçoivent en même temps de l'Adrénaline. Le traitement dure en principe 5 jours. Or, parmi les malades ayant reçu 0 g. 30 d'Atébrine + 0 g. 03 de Plasmochine par jour, trois présentèrent des phénomènes d'intolérance accusée avec cyanose : deux le quatrième jour, un le cinquième jour du traitement (soit respectivement après 3 et 4 jours de traitement). D'autres auteurs (2), aux mêmes doses, observèrent également des signes d'intolérance avec cyanose et palpitations cardiaques. Il est juste d'ajouter que de tels troubles ont toujours disparu en quelques jours sans autre incident.

Voici par comparaison l'expérience thérapeutique la plus voisine que nous puissions mettre en parallèle. Elle est extraite du groupe d'expériences réalisées à Oued Zerga (en collaboration avec R. Dupoux, Belfort et Ch. Henry) en 1935 en Tunisie.

240 personnes furent soumises à un traitement curatif comportant l'administration quotidienne simultanée chez l'adulte de 0 g. 30 de Quinacrine + 0 g. 03 de gamétocide sous forme de l'association Rhodoquine-Præquine. Les enfants reçurent des doses relativement supérieures jusqu'à 12 ans, et la même dose que l'adulte à partir de 12 ans. La durée du traitement était de 4 jours. Il faut ajouter qu'il s'agissait de populations très débilitées par un Paludisme d'une sévérité exceptionnelle et qui se montrèrent autrefois particulièrement sensibles aux médicaments gamétocides ; en outre, l'administration des traitements de masse dans le bled obligeait à administrer les produits en une seule fois, souvent à jeun, l'absorption médicamenteuse devant être faite quand l'infirmier arrivait et en sa présence. Or, on sait l'importance qu'il y a, pour la bonne tolérance des médicaments antipaludiques, à les administrer en plusieurs fois, et pendant les repas. L'habitude que nous avions déjà à cette époque de l'association Rhodoquine-Præquine nous autorisait pourtant à appliquer cette thérapeutique. De telles conditions défectueuses dans l'administration des médicaments se traduisirent par quelques légers troubles gastro-intestinaux, d'ailleurs sans conséquence. Il n'y eut cependant jamais, chez aucun des 240 malades ainsi traités, un seul symptôme d'intolérance générale, en particulier jamais de cyanose.

(1) Tonicello. « L'atebrina e la plasmochina nella cura della malaria ». *Rivista di Malariologia*, 1934, t. XIII, pp. 474-480.

(2) Chopra and Wahed. « Toxic effects produced by combined treatment with Atebrin and Plasmochin » *Ind. Med. Gaz.*, 1934, n° 4, p. 113.

L'association Præquine-Rhodoquine se montre donc, aux mêmes doses totales, remarquablement mieux tolérée que l'un des produits administré seul.

*
* *

Il reste un dernier point. Les activités de la Præquine et de la Rhodoquine s'associent-elles? Il était logique de le penser. Des expériences ont permis de le démontrer à la fois sur le Paludisme de l'oiseau et chez l'homme. Il serait trop long de les rapporter ici.

*
* *

Nous avons fixé, autrefois, la posologie des médicaments gamétocides aux doses de 0 g. 03 par jour pendant trois jours. Nous montrerons ultérieurement pour quelles raisons il est toujours inutile de dépasser ces doses et il n'est même le plus souvent pas nécessaire de les atteindre. Or, cette posologie a été depuis deux ans appliquée sur une très large échelle en de nombreux pays sans que jamais on ait eu à lui rapporter des troubles toxiques, si minimes soient-ils. En associant la Rhodoquine et la Præquine, on s'éloigne encore plus des doses toxiques. On voit combien l'utilisation de ces médicaments, d'un maniement délicat, il y a peu d'années encore, devient ainsi progressivement de plus en plus anodine sans perdre de son efficacité.

L'HEXACHLORÉTHANE DANS LA LUTTE CONTRE LES MOUSTIQUES

Par R. MAY

W. (T.O.)
f. 24 128

Introduction

Si l'on fait une étude bibliographique d'ensemble sur la lutte chimique contre les Moustiques, on constate que, jusqu'ici, la lutte contre les larves et nymphes de ces Insectes a revêtu trois formes principales.

La première consiste à intoxiquer et suffoquer les larves et nymphes au moyen d'huiles diverses qui agissent surtout par voie du système respiratoire.

La deuxième est basée sur l'ingestion par les larves de substances toxiques, notamment le trioxyméthylène et le Vert de Paris.

La troisième est la dissolution dans l'eau de substances telles que du CS_2, de l'iode, etc... qui ne sont pas supportées par les larves et nymphes et les détruisent.

Chacune de ces méthodes a ses inconvénients. Les huiles souillent l'eau et la rendent impropre à beaucoup d'usages, entre autres pour l'arrosage des légumes. Les organismes qui se trouvent dans l'eau traitée, et notamment les poissons, peuvent être détruits. L'huile ne pénètre pas bien dans les agglomérats d'herbes et d'algues. Enfin les femelles Moustiques pondeuses sont écartées et incitées à rechercher des gîtes de ponte nouveaux souvent inaccessibles.

L'emploi des poudres larvicides arsenicales présente un certain danger d'empoisonnement pour l'Homme et les animaux. Le trioxyméthylène et les produits similaires sont assez coûteux. D'autre part le simple poudrage n'est utile que contre les larves d'Anophèles, qui mangent en surface; seul le brassage en profondeur détruit les larves des *Culex* et des *Aëdes-Stegomyia*. Les nymphes ne sont pas tuées.

La dissolution de substances toxiques dans l'eau est toujours très coûteuse car toute la masse d'eau doit en contenir. Il y a de plus un certain danger d'intoxication des animaux ou de l'Homme qui boit de l'eau ainsi traitée, ainsi que pour les formes animales et végétales qui y vivent.

Nous avons donc cherché un produit qui réunirait les avantages des huiles avec ceux des poudres larvicides, qui serait applicable dans des conditions très variées, qui pourrait être mis entre des mains peu expérimentées, et dont le prix de revient ne serait pas excessif.

Afin de découvrir une substance particulièrement toxique pour les Moustiques, nous avons commencé notre expérimentation en essayant l'effet de diverses substances sur les formes adultes. Il est inutile de passer en revue celles qui ne nous ont donné que des résultats négatifs ou partiellement positifs. Il suffit de dire que la substance qui nous a semblé le mieux réunir les conditions voulues est l'hexachloréthane, C_2Cl_6.

L'hexachloréthane tue directement les Moustiques adultes qui se trouvent en présence de l'air dans lequel il se sublime.

Des Moustiques adultes qui se trouvent dans une atmosphère close contenant une dose minimum de 0 g. 0043 d'hexachloréthane par 10 litres d'air sont tués au bout de 2 h. 30. Avec une dose de 0 g. 070 par 10 litres d'air, les Moustiques meurent apres 1 h. 30. Ces doses n'agissent que dans une atmosphère non renouvelée, ce qu'il est difficile, mais non pas impossible, d'obtenir dans la pratique.

Ce fait restreint pourtant jusqu'à un certain point l'application de l'hexachloréthane dans la lutte contre les Moustiques adultes dans les habitations. De toute façon le gaz qu'il dégage par sublimation n'est pas nocif pour l'Homme ou d'autres Mammifères (Rat blanc).

La lutte contre les larves et nymphes.

La lutte contre les Moustiques adultes n'offre qu'un faible intérêt par rapport à celle contre les larves et nymphes, seule vraiment efficace. Ici une observation nous a mis sur la bonne voie : des récipients contenant de l'eau dans laquelle se trouvaient quelques nymphes du Moustique *Ochlerotatus nemorosus* avaient été exposés pendant 24 heures à de l'air imprégné d'hexachloréthane. Après ce laps de temps les nymphes ont été trouvées mortes dans l'eau.

Cette expérience montre que l'air saturé d'hexachloréthane, léthal pour les Moustiques adultes, l'est aussi pour leurs formes aquatiques, lorsqu'elles se trouvent dans de l'eau exposée à cet air.

Mais cette action léthale ne se fait sentir dans l'eau qu'à partir d'une certaine concentration de l'hexachloréthane dans l'air. Ainsi dans toutes les cloches, sauf celle contenant 0 g. 0043 d'hexachloréthane par 10 litres d'air, les nymphes dans l'eau des récipients étaient toutes mortes. Elles vivaient encore dans l'eau du récipient sous la cloche ne contenant que 0 g. 0043 d'hexachloréthane par 10 litres d'air.

De plus, de l'hexachloréthane sous forme de cristaux, mis sur de l'eau contenant des larves de Moustiques et exposée à l'air libre, n'affecte pas ces larves.

Il s'ensuit donc que, pour agir, l'hexachloréthane doit se trouver sous forme d'une nappe de gaz sans interstices à travers lesquels les larves et nymphes puissent venir respirer de l'air. Quand l'hexachloréthane est mis à même la surface de l'eau sous forme de cristaux, ces interstices existent ; de plus l'hexachloréthane ne s'étale pas.

Cette notion d'une lutte par un gaz contre les larves et nymphes de Moustiques est nouvelle. Pour la réaliser nous avons eu l'idée d'incorporer à l'hexachloréthane une substance inerte, finement broyée et dont chaque grain, flottant sur l'eau, serait entouré d'une couche d'hexachloréthane se sublimant rapidement et formant ainsi un gaz. La méthode des poudrages a été employée par Roubaud (1) (1920), et d'autres par la suite, pour étaler et véhiculer des poisons

(1) Roubaud E., 1920. Emploi du trioxyméthylène en poudre pour la destruction des larves d'Anophèles. *C. R. Acad. Sci.*, t. 170, p. 1521-1522.

devant être ingérés par les larves. Roubaud a étalé, sur la surface de l'eau contenant des larves de Moustiques, une poudre contenant un principe toxique, destiné à être ingéré (trioxyméthylène) et un véhicule inerte (farine ou craie en poudre). Mais dans le cas présent la poudre n'est pas ingérée ; elle sert uniquement de support au gaz toxique pour les larves et les nymphes.

Nous avons adopté le talc comme véhicule à cause de sa flottabilité et de son prix peu élevé. L'expérience nous a montré que l'hexachloréthane pur est très difficile à réduire en poudre fine. Aussi avons-nous adopté la méthode suivante : l'hexachloréthane est dissous dans un léger excès d'un solvant, en l'espèce du trichloréthylène. Puis nous ajoutons du talc sous forme de poudre très fine, nous mélangeons, et nous volatilisons le trichloréthylène par exposition à l'air.

Le mélange sec obtenu est broyé en poudre impalpable et tamisé. Comme proportions nous nous sommes arrêté à 66 o/o d'hexachloréthane et 33 o/o de talc. Ce choix a été déterminé par le résultat des expériences.

Pour la fabrication industrielle il sera naturellement nécessaire de récupérer le trichloréthylène par une distillation sous pression réduite à une température très faible.

Dans des vases en verre contenant environ 1 litre d'eau nous plaçons des larves obtenues par ponte dans des récipients. L'eau est la même que celle où ont été pondues et où ont grandi les larves. Le mélange contenant l'hexachloréthane est saupoudré en surface au moyen d'un soufflet, de telle façon que la poudre couvre uniformément la surface de l'eau.

Aussitôt après le poudrage, les larves d'Anophèles quittent la position horizontale à la surface de l'eau et prennent une position perpendiculaire à elle. Elles cessent les mouvements buccaux qu'elles font normalement. Toutes les larves, Anophèles et Culex, font des mouvements spasmodiques, comme si elles étouffaient et cherchaient à respirer. Elles ne plongent plus quand on s'approche brusquement, ainsi qu'elles le font normalement. Les larves de Culex plongent vers le fond en se mordant le siphon, où se produit l'irritation première, ce qui leur donne une forme d'arceau.

L'effet toxique de l'hexachloréthane se fait sentir sur les larves immédiatement après le poudrage. Mais la mort ne survient, d'après les individus, qu'au cours des 2 heures qui suivent.

Au bout de ce laps de temps, on peut considérer toutes les larves comme étant détruites, l'infime minorité qui est encore vivante étant irrémédiablement condamnée. Mais si la poudre était balayée par le vent ou enlevée au bout d'une heure, une très grosse proportion des larves serait déjà morte ou agonique.

L'effet du mélange hexachloréthane-talc est radical. Toutes les larves sans exception, Culex ou Anophèles, sont tuées au bout d'un temps relativement court. L'effet ici est dû, non pas à la gêne mécanique que provoque une poudre fine dans la respiration des larves, mais à l'action extrêmement toxique du gaz hexachloréthane sur celles-ci.

La question des nymphes de Moustiques doit également attirer notre attention. Il est avéré que les poudres arsenicales, agissant par voie digestive, ne peuvent avoir aucun effet toxique sur les nymphes de moustiques, qui ne prennent aucune nourriture. Seules jusqu'ici les huiles avaient une action positive, car elles provoquent le même effet sur les nymphes que sur les larves, par leur action toxique et suffocante.

L'hexachloréthane, comme les huiles, agit aussi bien sur les nymphes que sur les larves. Agissant par voie respiratoire sur le système nerveux, cette substance provoque une paralysie, aussi bien chez l'une que chez l'autre forme. Mais la concentration de l'hexachloréthane dans le mélange hexachloréthane-talc doit être plus forte pour tuer les nymphes que les larves.

Ceci semble dû au fait que les nymphes projettent avec plus de force que les larves leurs tubes respiratoires au-dessus de la couche superficielle de l'eau dans laquelle elles se trouvent. Si la couche de gaz toxique est faible, elle suffit pour tuer les larves, mais non pas les nymphes, qui ont plus facilement accès à l'air pur au-dessus de cette couche.

Ainsi, alors qu'une très mince couche du mélange hexachloréthane-talc suffit pour tuer toutes les larves et presque toutes les nymphes, il faut une couche suffisamment épaisse pour se débarrasser de la totalité des nymphes.

On constate que même au laboratoire le mélange hexachloréthane 50 o/o - talc 50 o/o ne suffit pas pour détruire les nymphes, alors qu'il tue les larves. Le mélange hexachloréthane 66 o/o, talc 33 o/o, par contre, détruit à la fois les larves et les nymphes.

Essais dans la nature

Le mélange hexachloréthane 66 o/o, talc 33 o/o élimine radicalement toutes les larves et nymphes de Culex, en ne nuisant ni aux petits Crustacés, ni aux plantes aquatiques (Lemnas) de surface. Par contre des mélanges contenant moins d'hexachloréthane ne sont pas efficaces dans la nature, et sont à rejeter.

Nous avons dit plus haut que l'un des inconvénients des huiles dans la lutte antilarvaire est qu'elles écartent les femelles Moustiques pondeuses et que celles-ci sont incitées à rechercher des gîtes

de ponte nouveaux souvent inaccessibles. Ceci n'est pas le cas pour l'hexachloréthane qui se sublime rapidement. Quant au talc, substance neutre, il n'incommode pas les femelles pondeuses, et il est d'ailleurs balayé rapidement par le vent.

Pour de petites quantités d'eau contenues dans des bassins, jarres et autres petits récipients, il suffit de très petites quantités du mélange *h2-t1* pour détruire toutes les formes aquatiques des Moustiques. Pour les grandes masses d'eau il nous a semblé utile de déterminer la quantité du mélange nécessaire pour une surface donnée.

Par temps de vent très léger, nous avons poudré un dépôt d'eau de pluie, en Camargue. Nous avons pesé la quantité du mélange *h2-t1* employée, et avons mesuré la surface recouverte, après avoir vérifié avec l'épuisette la présence de très nombreuses larves de Culex.

Partie délimitée par de la terre et poudrée au soufflet.

Surface saupoudrée : 36 m. de long × 1 m. 75 de large en moyenne = 63 mètres carrés.
Quantité de poudre employée : 3 kg. 560.
Quantité de poudre par 100 m² : 5 kg. 650.
Temps passé : 40 minutes.
Temps passé pour 100 m² : 63 minutes.

Partie délimitée par de la terre et poudrée à la poudreuse.

Surface saupoudrée : 28 m. de long × 1 m. 50 de large en moyenne = 42 m².
Quantité de poudre employée : 2 kg.
Quantité de poudre par 100 m² : 4 kg. 760
Temps passé : 20 minutes.
Temps passé pour 100 m² : 47 minutes.

Ainsi, par 100 m² on emploie avec la poudreuse un kilo du mélange *h2-t1* en moins qu'avec le soufflet et l'on gagne un quart d'heure sur ce dernier procédé. Il semble qu'avec une soufreuse ordinaire ont irait beaucoup plus vite en n'employant pas beaucoup plus de poudre.

De toutes façons, quel que soit le procédé employé, les larves sont tuées.

Le lendemain du poudrage, aussi bien dans la partie poudrée au soufflet que dans celle poudrée avec la poudreuse, de nombreux coups d'épuisette n'ont pas ramené une seule larve ou nymphe vivante, mais seulement quelques cadavres de larves.

Il n'a pas été observé d'action néfaste du produit sur la végétation aquatique, les petits invertébrés aquatiques, ni sur les poissons, dans les conditions des expériences.

Résumé et Conclusions

Notre nouvelle méthode consiste à détruire les larves et les nymphes par le gaz qui est produit à partir d'hexachloréthane solide mis sur la surface de l'eau mélangé à un véhicule, qui se sublime rapidement.

Nous décrivons le mode de préparation du mélange hexachloréthane-véhicule, en l'espèce du talc en poudre fine. Nous nous sommes arrêté à la formule hexachloréthane 66 o/o, talc 33 o/o (h_2-t_1). Ce mélange détruit non seulement les larves, comme des mélanges contenant moins d'hexachloréthane, mais aussi la presque totalité des nymphes. Nous avons fait des essais comparatifs avec des produits à base d'arsenic et avec des mélanges contenant un pourcentage plus faible d'hexachloréthane.

Le mélange hexachloréthane-talc paraît pénétrer dans les formes aquatiques des Moustiques par voie du système respiratoire, mais son action semble être paralysante et agir en dernier lieu sur le système nerveux.

Une simple couche du mélange hexachloréthane 2/3, talc 1/3, sur l'eau, dans la nature, suffit pour détruire en quelques heures toutes les larves et la presque totalité des nymphes, même s'il s'en trouve des centaines de milliers dans cette eau.

Les avantages de cette méthode sur celles employées jusqu'à présent sont les suivants : elle ne souille pas l'eau et ne la rend pas impropre aux usages domestiques ou à l'arrosage des légumes. Elle ne détruit pas les organismes qui se trouvent dans l'eau traitée. Le mélange pénètre bien dans les agglomérats d'herbes et d'algues. Les femelles Moustiques pondeuses ne sont pas écartées définitivement et incitées à rechercher des gîtes de ponte nouveaux, souvent inaccessibles. Le mélange h_2-t_1 n'est pas toxique pour l'Homme et les animaux. Il détruit les larves et les nymphes de toutes les espèces Culex, Anophèles, Aëdes-Stegomyia, etc..., enfin c'est un procédé qui n'est pas très coûteux.

Le mélange hexachloréthane-talc est un produit qui réunit les avantages des huiles avec ceux des poudres larvicides.

Comme les autres méthodes chimiques employées jusqu'ici, il faut en faire usage à intervalles réguliers pendant la saison de reproduction des Moustiques. Mais son innocuité permet de la mettre entre des mains peu expérimentées.

Société des Sciences Médicales de Madagascar

SÉANCE DU 12 NOVEMBRE 1935

Présidence de H. Poisson, Vice-Président

Communications

NOTE SUR LA FILARIOSE DES TOHO MALGACHES

Par H. POISSON

Ayant eu l'occasion récemment d'autopsier un grand nombre de Toho (*Eleotris Legendrei*, Pellegrin) des ruisseaux des environs de Tananarive, j'ai constaté qu'un grand nombre d'entre eux environ 80 o/o étaient parasités par des Nématodes du genre *Filaria* se trouvant soit dans la cavité péritonéale soit plus rarement dans le tronc conjonctif sous-cutané au voisinage de branchies et exceptionnellement ailleurs.

Ces nématodes mesurent 7 cm. 1/2 à 8 cm. 1/2 de long sur 3/4 de millimètre. Ils sont de couleur rouge. La bouche est nue. Ce ne sont donc pas des *setaria* Le corps est uniformément calibré et sans plaque chitineuse comme cela a lieu chez les *Onchocerca*. Ce sont donc des *Filaria* vraies mais il m'est impossible de dire à quelle espèce peuvent être rapportés ces parasites qui demandent à être déterminés par un spécialiste.

A la séance du 8 octobre 1914 (1) le docteur Salvat avait fait à la S. S. M. M. une communication sur la distomatose du Toho malgache (qu'il nommait *Gobias plenatus*, mais que je n'ai pu retrouver dans la monographie de Pellegrin) mais j'ai retrouvé dans le lot de Toho examiné un type net de cette affection tel que Salvat l'a décrit et c'est une pièce de distomatose que je vous montre ici.

Le docteur Salvat l'avait rapporté au genre *Fasciolopsis*.

(1) P. 48, 10e vol. ; 2e sem. 1914.

NOTE SUR UN CAS DE MÉNINGITE A PNEUMOCOQUES A FORME ENKYSTÉE

Par H. BODET

Rasoanaravelo, femme de 41 ans, entre à l'Hôpital de Befelatanana, le 2 septembre, pour gastralgie.

Elle se plaint d'une sensation de brûlure épigastrique, survenant à n'importe quel moment de la journée, sans aucun rapport avec l'heure des repas. Il y a parfois des nausées et quelques vomissements alimentaires.

Cette gastralgie remonterait à deux semaines environ.

Rien, dans les antécédents de la malade, n'indique une affection gastrique antérieure. Elle jouit d'une bonne santé habituelle, à part quelques rares accès palustres, sans retentissement appréciable sur sa rate qui dépasse légèrement les fausses côtes. Le ventre est souple, la langue légèrement saburrale, pas de tumeur dans la région épigastrique, que l'on peut palper profondément sans provoquer de douleurs. Selles quotidiennes et normales; on y trouve seulement quelques œufs d'ascaris et des *strongyloïdes stercoralis*.

Dans les urines, ni sucre ni albumine.

Une prise de sang est effectuée, la réaction de Vernes au péréthynol donne 4.

En même temps que la gastralgie, la malade accuse une légère céphalée, ne s'accompagnant d'aucune autre manifestation : le signe de Kernig est négatif, et il n'existe aucune indication de ponction lombaire.

Pendant les 8 jours d'hospitalisation, la température n'a jamais dépassé 36,8. Le pouls est un peu ralenti, à 60°. Or pendant toute une semaine, cette femme, mise au régime lacté, mène une vie absolument normale, quittant son lit aussitôt après la visite, bavardant avec ses voisines pendant toute la journée. Elle ne se plaint que d'une légère céphalée, sans localisation précise, mais persistante, que ne calment pas les anti-névralgiques usuels. Elle mange sans grand appétit, mais les vomissements n'ont pas reparu depuis son entrée.

Le 9 septembre, dans l'après-midi, survient un petit drame familial. On annonce à la malade que sa fille âgée de 20 ans a quitté le domicile de ses parents et n'a pas reparu depuis 2 jours. Cette mauvaise nouvelle l'affecte profondément. Le lendemain, à la visite du matin, elle est en pleurs dans son lit. Pendant que l'on raconte l'événement de la veille, elle a un vomissement spontané. La température était alors de 36°8. A la contre-visite du soir, la température est de de 36°4, les vomissements du matin ne se sont pas reproduits et la malade a pu boire du lait Mais elle ne s'est pas levée de son lit et elle présente un certain degré de prostration qui peut être mis sur le compte de son chagrin.

Mais cette prostration n'est en réalité que le début d'un coma qui s'installe rapidement et, à 11 heures du soir, la malade expire sans avoir repris connaissance.

A l'autopsie, liquide céphalo-rachidien sous tension modérée, clair, méninges légèrement congestionnées, sans adhérences.

Mais en incisant les méninges de la région occipitale, on découvre, à la base du cervelet, une collection purulente enkystée, de la grosseur d'une noix, entourée d'adhérences solides. Du pus, épais et verdâtre, sort en jaillissant de cette poche. A l'examen du pus, très nombreux pneumocoques.

Il s'agit donc d'une méningite à pneumocoques, enkystée, qui a vraisemblablement débuté vers le milieu d'août et qui a évolué à bas bruit pendant une vingtaine de jours sans autres symptômes que deux d'un méningisme très léger : nausées, et céphalée atténuée.

A noter la terminaison rapide et brutale de cette méningite, qui, pendant toute la durée de l'hospitalisation, a été complètement apyrétique.

NOTE SUR UN CAS DE CHARBON PESTEUX

Par H. BODET

Il s'agit d'un homme de 40 ans, hospitalisé le 29 septembre à Befelatanana comme suspect de peste bubonique. Il présente en effet, dans la région inguino-crurale droite, un volumineux bubon, avec température à 40°2. Une ponction du bubon donne de nombreux b. Yersin. Le malade meurt le lendemain, 5 jours après le début de l'affection.

Le seul intérêt de ce cas réside dans la présence, à la face postérieure du tiers inférieur de la cuisse droite, un peu au-dessus du creux poplité, d'une escarre géante, mesurant 8 cm. sur 5 cm. de forme assez régulièrement ovalaire.

Cette escarre, de couleur noirâtre, est sèche, dure, parcheminée, résonnant comme une plaque de bois sous le choc d'une chiquenaude. A la périphérie de cette plaque, les tissus œdématiés forment comme une cocarde rouge sombre et présentent quelques phlyctènes remplies de liquide louche. Des frottis de ce liquide sont restés négatifs au point de vue microbien.

Toutefois, un frottis fait avec la sérosité provenant du grattage, au niveau du sillon de séparation de l'escarre avec les tissus œdématiés, montre la présence de streptocoques, de staphylocoques, et de quelques coco-bacilles agramiens, vraisemblablement des b. Yersin.

Le malade qui, malgré un état général très mauvais, a conservé toute sa lucidité, raconte qu'il avait été piqué 8 jours auparavant

à la cuisse droite, par une branche de bois mort, alors qu'il travaillait dans son champ.

Le surlendemain, aurait apparu une petite plaie à l'endroit de la piqûre, en même temps que se déclarait un fort accès de fièvre avec frissons et céphalée. Puis, très rapidement, les ganglions inguinaux-cruraux étaient devenus le siège d'une tuméfaction très douloureuse. La lésion cutanée et l'adénopathie auraient suivi une marche parallèle, pour devenir l'une, l'escarre étendue, l'autre, le bubon, tels qu'on les observe actuellement.

Il s'agit bien d'un charbon pesteux de dimensions géantes. L'explication du malade (piqûre par un végétal) est très certainement inexacte, car les Malgaches, qui connaissent fort bien la peste bubonique, donnent souvent sur l'origine du bubon les explications les plus diverses et parfois les plus étranges.

Dans le cas qui nous occupe, il aurait pu s'agir de pustule maligne charbonneuse. Mais la présence indiscutable de b. Yersin dans le bubon et au niveau de l'escarre, ne laisse aucun doute sur la nature réellement pesteuse de cette lésion cutanée, dont une photographie est ci-jointe.

NOTE SUR UN CAS DE NEUROFIBROMATOSE GÉNÉRALISÉE

Par M. BRUN

A propos d'un cas de neurofibromatose, nous signalons la fréquence relative de cette affection chez les Malgaches. Rien qu'au cours de ces six derniers mois, nous avons relevé quatre cas dans les salles de médecine de Befelatanana, à l'occasion d'affections diverses qui avaient motivé l'hospitalisation des malades : paludisme chronique, brightisme, affections pulmonaires. Les quatre cas en question ont été observés chez des hommes de plus de 40 ans, ne présentant ni signes ni stigmates de spécificité, ayant un indice Vernepéréthynol dans le sang : 0. En ce qui concerne la nature familiale de cette affection établie à l'heure actuelle, nous n'avons pu avoir aucune donnée de la part de ces malades. Mais chez tous le début aurait été congénital.

Nous avons fait photographier un de ces malades, chez qui l'intérêt réside dans la généralisation de l'affection. Il s'agit d'un homme de 58 ans, entré à l'hôpital à la fin de juillet dernier à l'occasion d'un épisode pulmonaire aigu dans un état de cachexie avancée, vivant depuis des années avec une neurofibromatose généralisée sans le moindre trouble sensitif, psychique, squelettique ou autre.

Les tumeurs cutanées que l'on observe chez ce malade se présentent sous la forme de tumeurs circonscrites, quelques-unes peu saillantes, les autres plus nombreuses, pédiculées. Elles siègent sur toute la surface du corps, surtout sur le tronc, mais elles ne sont pas rares à la face, au cuir chevelu et même sur les membres (localisation considérée comme très rare). Leur répartition est asymétrique, leur nombre considérable (plusieurs centaines).

Leur couleur est celle de la peau. Leur volume varie d'un grain de chènevis à celui d'une grosse noix.

Au niveau de la plupart des troncs nerveux superficiels, l'exploration mettait en évidence d'autres tumeurs, ovoïdes, mobiles dans le sens tranversal, fixées dans le sens longitudinal, de consistance nettement plus dure que celle des tumeurs cutanées.

Enfin un dernier symptôme était observé : une pigmentation, se manifestant sous la forme de taches brun foncé, irrégulières, siégeant à la racine des membres.

NOTE A PROPOS D'UNE MONSTRUOSITÉ FŒTALE

(Monstre double envoyé par le docteur Weisgerber d'Antsirabe)

Par H. POISSON

Il s'agit d'un monstre double autositaire, type sycéphalien. Il y a deux corps avec, pour chacun d'eux, deux bras et deux jambes ; et une tête double, mais les deux troncs sont unis depuis l'ombilic.

Les deux têtes et les deux cous sont soudés.

La tête est remarquable parce que les deux faces sont directement opposées l'une à l'autre, chaque face étant formée de deux demi-faces de chaque frère jumeau.

Il y avait un seul placenta avec un cordon se divisant à 20 cm. du placenta.

La mère était à sa 5e grossesse. Elle a toujours eu des accouchements normaux.

Présentation de la pièce et de photographies avec radiographies faites par M. Raharijaona.

SÉANCE DU 17 DÉCEMBRE 1935

Présidence de M. Poisson, Vice-Président

Communications

A PROPOS D'UN CAS DISCUTABLE DE SCARLATINE A TANANARIVE

Par M. BOYÉ

Récemment Robert signalait un cas de scarlatine à Tananarive dans une note très succincte à la Société de Pathologie Exotique (1) ; en tête de cette observation figurait un bref rappel des rares cas « sporadiques » enregistrés antérieurement, sur la foi — toute relative ; notait l'auteur — des statistiques officielles.

On pourrait être tenté, en présence d'une description aussi sommaire, de faire à l'égard du diagnostic porté des réserves semblables, car ni l'exanthème, ni la desquamation tardive, en doigts de gants aux extrémités ne permettent, en dehors de la notion d'épidémie régnante, d'assurer la conviction. Très démonstrative dans ce sens nous paraît l'observation personnelle ci-après :

La fillette de L. ., 8 ans, de tempérament lymphatique présentait le 30 octobre dernier de l'anorexie et un léger mal à la gorge.

Le lendemain la fièvre montait à 38°5 sans autre symptôme marquant dans la nuit suivante, le nez de l'enfant coulait un peu, lorsque celle-ci était assise, sans coryza vrai, ni toux, ni larmoiement.

Le 1er novembre la fièvre dépassait 39° et la maman constatant des rougeurs sur le ventre appelait le médecin.

A ce premier examen, la petite malade se présenta avec un bon état général ne concordant pas avec la température ; elle se plaint vaguement des oreilles, aucun écoulement n'est constaté ; la pression aux mastoïdes, la traction des pavillons sont indolores.

Pas de larmoiement, pas de toux. Rien à l'auscultation des poumons.

La langue est très saburrale, à enduit visqueux, la gorge est normale ; les amygdales chroniquement hypertrophiées sont plutôt pâles ; l'enfant ne souffre plus de la gorge.

Un exanthème prurigineux siège aux aines, au ventre, sur les lombes et les fesses ; l'anus centre une aire rouge uniforme d'environ 7 à 8 cm. de diamètre ; l'éruption paraît s'étendre vers le haut et sur les membres

inférieurs ; elle est caractérisée par un semis très dense et régulier des petites papules miliaires rouges à sommet légèrement acuminé et grenu au toucher sur un fond de peau rose sans excès. L'ensemble est d'aspect sec grâce à des fines squames disséminées parmi les éléments éruptifs ; d'après la mère, l'enfant aurait naturellement la peau sèche.

Le 2 novembre la température se maintient au-dessus de 39° ; l'éruption plus rouge s'est généralisée à tout le tronc, aux membres, mais plus discrètement sur ces derniers ; elle domine aux plis, aines, aisselles, cou, en bandes plus foncées ; la face est épargnée ; le caractère prurigineux de l'exanthème est passé au second plan, sinon disparu.

La pointe de la langue se dépouille et tranche en rouge vif sur l'enduit saburral postérieur.

Gorge toujours intacte. Même état général. Anorexie complète.

Le 3, la température tombe au-dessous de 39° — l'éruption est étalée sur les téguments, la moitié antérieure de la langue est dégagée ; rouge vif, framboisée ; une stomatite s'est déclarée, respectant la gorge. Sur le fond rouge uniforme, de petites ulcérations superficielles à fine pellicule blanc bleuâtre sont disséminées à la face interne des joues et débordent sur la face muqueuse externe des lèvres où elles prennent un aspect sec et croûteux.

Le 4, la température continue à décroître et oscille autour de 38°, la teinte de l'exanthème a viré au vieux-rose laissant mieux apparaître les fines squames pityriasiques coexistantes ; la stomatite persiste, la langue est entièrement dépouillée, tranchant en rouge sombre sur la pâleur de la face.

Le 5, la température tombe au-dessous de 38°, la malade a faim. Sur le corps la desquamation domine sur l'exanthème presque effacé. Au pouce droit s'ébauche un lambeau de doigt de gant (à noter que l'enfant tête son pouce) ; les ulcérations buccales diminuent, les lèvres desquament franchement, la bouche est toujours très rouge.

Pas d'albuminurie.

Le 6, le 7 et les jours suivants la température a rapidement rejoint le niveau normal autour de 37° ; la malade a repris progressivement l'alimentation, la stomatite est guérie, la langue très nette. La desquamation est générale à squames bien apparentes ; les mains se dégantent franchement.

Ce n'est que le 10 que la desquamation s'amorce aux pieds, alors qu'elle est terminée au tronc.

Le 15, toujours pas d'albuminurie, la desquamation des mains est terminée, celle des pieds évolue très lentement et sera encore apparente le 24 (26e jour de la maladie).

Entre temps, le 18 novembre (20e jour), la convalescence paraissant jusque-là normale, on découvre un gros ganglion sous angulo-maxillaire à droite qui s'était développé insidieusement ; le volume est déjà celui d'un œuf de pigeon, il y a de l'empâtement de périadénite, sans fluctuation. Cet élément en activité est accompagné d'un cortège, à droite et à gauche du cou, de petits ganglions durs déjà constatés avant la maladie. L'enfant est pâle et d'appétit médiocre. Du sirop iodotanique est prescrit.

Dès le lendemain une violente réaction fébrile se produit, accompagnée d'un rash thoracique antérieur, d'aspect morbilliforme et de courte durée (quelques heures).

Dans la nuit l'enfant a plus de 40° et fait une convulsion. Enveloppements froids.

Le lendemain tout rentre rapidement dans l'ordre ; le ganglion qui avait continué à grossir diminue lentement de volume, et n'a toujours pas tendance à suppurer, malgré une formule leucocytaire comportant une polynucléose élevée pour un enfant de cet âge (70 o/o).

L'enfant conserve un facies adénoïdien plus marqué qu'avant la maladie et le ganglion ne rétrocèdera que très lentement les jours suivants malgré la reprise de l'état général et de l'appétit.

Discussion.

Peut-on nommer « scarlatine » une telle évolution pathologique?

Notons auparavant que l'étiologie est muette : aucun indice d'épidémie régnante ni de cas sporadique local connu : il n'y a même pas ici le fait noté par Robert dans sa relation, à savoir que son malade était arrivé de France depuis deux mois environ ; notre malade a déjà 7 mois de séjour à Tananarive ; par ailleurs aucun toxique alimentaire ou sérique n'a pu être mis en évidence.

Mais que penser des symptômes ? L'exanthème et l'énanthème sont franchement du type « scarlatine », la langue fut typique et la stomatite souvent signalée par les auteurs (mais comme équivalent de l'angine, il est vrai) n'y contredit pas.

Il faut donc éliminer tout de suite, rougeole, rubéole et 4e maladie ; la rubéole s'accompagne d'éruption de la face et n'a pas d'énanthème, l'adénopathie cervicale y compte comme phénomène marquant et précoce (et non comme complication tardive, comme dans notre cas) ; dans la 4e maladie l'éruption est différente et fugace, l'énanthème manque.

Contre le diagnostic de scarlatine il y a, en outre de l'épidémiologie muette, l'absence d'angine, indice précoce et caractéristique de l'infection scarlatineuse. On décrit bien des scarlatines frustes sans angine, mais dans des circonstances où les contages avérés ont permis d'asseoir le diagnostic et dans notre cas la stomatite n'a pas été primitive mais est apparue comme un élément secondaire de l'éruption évoluant avec la desquamation de la langue.

Il y a cependant la tardive complication ganglionnaire mais ce symptôme si fréquent dans tant d'infections et surtout chez un enfant lymphatique, est-il bien pathognomonique ?

Restent les érythèmes scarlatiniformes des dermatologistes, lesquels s'accompagnent souvent de phénomènes généraux : l'érythème *desquamatif récidivant* mais d'étiologie toxique médicamenteuse en général facile à mettre en évidence et d'ailleurs beaucoup plus intense à la phase de desquamation, affectant entre autres les ongles et les cheveux.

Les érythèmes scarlatinoïdes selon Darier sont, en définitive, la

catégorie la plus adéquate à cette pseudo-scarlatine dont la nature infectieuse est rien moins que certaine, aucun cas de contagion familiale ou de voisinage en dépit d'un isolement très relatif n'étant venu infirmer notre opinion.

En faveur de cette conclusion plaident le caractère massif de l'éruption à point de départ anal probable respectant la face, les phénomènes généraux, en somme modérés et, symptôme important, le caractère subintrant de l'éruption et de la desquamation.

Cela ne nous avance guère du reste, car cette formule masque notre ignorance nosologique. En définitive nous formulerons cependant une hypothèse, basée sur la petite complication ganglionnaire tardive et sur les phénomènes généraux qui l'accompagnèrent, dont on peut penser légitimement qu'ils traduisirent une intolérance à l'iode (intolérance signalée par la mère pour un autre de ses enfants). Or les uns et les autres prenaient et supportaient de la « Fludiose » qui contient de l'iode en combinaison organique et sous forme d'iodure de manganèse. Faut-il chercher dans ce complexe l'élément toxique médicamenteux à incriminer ? Notons ici, sans l'interpréter, le fait qu'une formule leucocytaire très poussée n'a pas permis de déceler un seul polynucléaire éosinophile, élément que l'on sait répondre aux irritations de nature chimique.

Enfin il serait désirable qu'à Madagascar comme dans la Métropole les laboratoires fussent outillés pour pratiquer la réaction de Dick qui nous eut, en pareil cas, rendu de grands services et qu'il serait désormais intéressant de pratiquer lors de toute manifestation nouvelle sporadique étiquetée, peut-être trop légèrement, scarlatine.

PESTE SEPTICÉMIQUE A ÉVOLUTION ANORMALE : GUÉRISON

Par LE GALL, SEYBERLICH et BRAULT

Ra... 55 ans, entre le 1er novembre 1935 au lazaret d'Ambohimiandra, parce que sa fille, pesteuse bubonique, est en traitement au lazaret annexe de l'hôpital d'Anosy.

Le jour de l'entrée, vers 18 heures, la température est à 38°5 : il est transporté à l'infirmerie. Le lendemain matin, l'examen clinique ne révèle que peu de choses : en dehors de l'absence de toute adénopathie suspecte, un état sabbural des voies digestives, un ventre légèrement météorisé et douloureux ; une céphalée violente s'accompagne de douleurs musculaires aux membres inférieurs, la température est à 39°2, l'état général demeure excellent. Un frottis de

sang est adressé au Service antipaludique qui nous répond très rapidement : présence de schizontes de *plasmodium vivax*.

Bien qu'une thérapeutique quinique intensive soit instituée, la température se maintient élevée, l'état général est moins bon, il y a de la diarrhée, les urines chargées et rares ne renfermant ni sucre ni albumine. La rate peu douloureuse est accessible sous les fausses côtes ; à l'auscultation, on peut déceler de la congestion des bases.

Le malade accuse du vertige et une ébauche de démarche ébrieuse. Une hémoculture est adressée à l'Institut Pasteur au 3e jour de maladie.

En présence de la probabilité de peste donnée par les repiquages sur gélose et en bouillon, un deuxième prélèvement de sang pour hémoculture est effectué par le Dr Robic. Le 6 novembre l'état général du malade est toujours satisfaisant, cependant la température est encore très élevée. Léger état de tuphos, insomnie, la céphalée a disparu.

Le diagnostic de peste était bientôt confirmé par Bulletin d'analyse de l'Institut Pasteur dont nous donnons ci-joint copie.

Bulletin d'analyse n° 403

Première hémoculture le 3 novembre 1935
Résultat positif : peste
Deuxième hémoculture le 6 novembre 1935
Résultat positif : peste

La souche de peste obtenue tue les souris en 3 jours (inoculation sous la peau) et les cobayes en 6 jours (inoculation sur peau rasée et scarifiée).

La thérapeutique consiste en injection journalière de 40 cm³ de sérum sous-cutané, un abcès de fixation est pratiqué à la face externe de la cuisse droite. La température descend progressivement en lysis. Cependant le 14e jour de la maladie, un syndrome méningé fruste s'installe avec Kœrnig léger, attitude « en chien de fusil », dissociation du pouls et de la température.

Une ponction lombaire donne issue à un liquide eau de roche, hypertendu, adressé à l'Institut Pasteur pour étude.

Une troisième hémoculture, un prélèvement en eau physiologique du pus d'une phlyctène à aspect nécrotique située à la face antérieure de la jambe droite sont également adressés au laboratoire. La culture et l'inoculation sont négatives au point de vue Yersin. L'état général de Ra... va s'améliorant ; bientôt, il est apyretique, l'incision de l'abcès de fixation donne issue à un verre de pus. La guérison ne fait aucun doute.

Traité par le sérum, seulement au 13e jour de maladie, n'ayant reçu en tout que 320 cm³ de sérum antipesteux de l'Institut Pasteur de Paris, les tonicardiaques habituels et n'ayant été l'objet que d'une diététique peu sévère, ce malade a guéri.

En parcourant rapidement les Chapitres de pathologie exotique traitant de la peste septicémique, on peut rapprocher cette observation de celles publiées par G. Cazeneuve en 1920, par H. Luerre en 1922, par Noël Bernard et R. Pons en 1924, signalant l'existence de cas de peste septicémique suivis de guérison. Il est permis, en comparant l'observation précédente à celle communiquée tout récemment à la Société des Sciences Médicales de Madagascar par le Dr H. Bodet concernant un malade ayant présenté une hémoculture + + au 3e jour de maladie chez qui, au 5e jour apparaissait un bubon crural gauche, de songer à l'existence de peste septicémique, de peste à bubon inapparent dont l'hypothèse a été déjà soulevée par le Dr G. Girard.

On peut néanmoins considérer la guérison de cas analogues à celui que nous rapportons comme exceptionnelle. La thérapeutique par le sérum ou la pyogénèse nous a paru constituer un faible apport thérapeutique, nous demeurons persuadés que, si ce malade n'avait été l'objet que d'une médication purement symptomatique à l'exclusion de la sérothérapie ou de l'abcès de fixation, il aurait guéri dans les mêmes conditions. Il s'agit là peut-être, d'un cas d'espèce qui nous a paru intéressant à rapporter.

Discussion.

M. Robic fait observer que la notion de septicémie est devenue aujourd'hui bien embrouillée.

C'était autrefois très clair : il y avait des maladies septicémiques, dont le type était le charbon et aussi la peste à sa phase terminale. Les bacilles pullulaient dans le sang, un simple étalement sur lame le révélait. C'est devenu beaucoup plus obscur depuis que les procédés d'hémoculture ont permis de surprendre la présence de un ou de quelques germes passant dans le sang quelquefois extemporanément, ce qui arrive pour de nombreuses maladies aiguës, fièvre typhoïde, pneumococcies, etc., ou même chroniques. La méthode de Lœwenstein permet d'isoler très souvent du b. tuberculeux chez des malades porteurs de lésions discrètes. Il ne peut pas être question là-dedans de septicémie.

Il n'y a septicémie que lorsque la défense de l'organisme ne s'oppose plus à la multiplication et à la pullulation des germes dans le sang.

En manière de peste, il doit en être de même. Il peut ne pas y avoir de bubon apparent, mais il y a avant tout une infection du système lymphatique avec passage extemporané de quelques germes dans le sang. La septicémie ne s'installe qu'à la phase terminale.

PROCÉDÉ DE PALPATION DE LA RATE SPÉCIALEMENT CHEZ LES ENFANTS MALGACHES PORTEURS D'UNE SPLÉNOMÉGALIE PARTICULIÈRE

Par M. MONIER

Il reste indiscutable que le meilleur procédé pour examiner la rate par la palpation et la percussion est celui qui utilise le décubitus dorsal du sujet. Mais il n'a pas échappé à de nombreux malariologues que cette pratique entraîne une perte de temps et un luxe d'espace et de matériel qu'il n'est pas toujours possible d'avoir dans les examens systématiques de groupements importants : écoles, chantiers de travailleurs, par exemple. Aussi Schuffner, Christophers et en France Sergent ont préconisé des méthodes de palpation de la rate très peu différentes d'ailleurs entre elles et qui permettent l'examen du malade debout.

Voici une technique nouvelle de palpation de la rate qui est très pratique chez les enfants et chez les personnes minces à paroi abdominale souple. Les malades à examiner sont alignés en file indienne à la droite de l'observateur et passent devant lui en lui présentant le flanc gauche; celui-ci est « empaumé » avec la main gauche, le pouce se plaçant à la partie dorsale des fausses côtes, les autres doigts de la main venant déprimer la paroi abdominale et chercher la rate; la main droite peut servir très utilement à maintenir le sujet et à rendre la palpation plus facile, en s'appliquant fermement sur la région dorsolombaire. Cette méthode est simple et rapide; elle présente l'intérêt de pouvoir se faire, l'observateur étant assis; ce qui n'est pas négligeable lorsqu'il s'agit d'examiner plusieurs centaines d'individus. Enfin, elle permet de déceler plus facilement une variété de splénomégalie que nous avons fréquemment rencontrée chez les enfants malgaches de 5 à 15 ans, c'est-à-dire aux environs de l'âge scolaire cette variété de splénomégalie atteint 5 à 10 o/o des porteurs de rate; nous l'avons observée plus fréquemment dans la région de Scavinandriana. Il s'agit d'une rate descendue dans l'hypocondre gauche, et installée verticalement sous les muscles droits de l'abdomen avec lesquels il ne faut pas la confondre. Elle est plate, allongée, relativement étroite, ayant le contour appa-

rent comparable, en beaucoup plus grand, à un de ces petits gâteaux secs que l'on appelle « langue de chat » ; on sent très bien son pôle supérieur sous les fausses côtes et on peut facilement accrocher son bord antérieur et la faire basculer avec les doigts de la main gauche, si l'on utilise le procédé de palpation que nous venons de décrire. Ainsi c'est la présence d'assez nombreuses rates en « langue de chat » dont la palpation a failli nous échapper par la méthode de SERGENT qui nous a conduit à utiliser chez tous les enfants malgaches cette méthode nouvelle.

Nous pensons que la genèse de cette splénomégalie est la suivante : la rate fortement hypertrophiée dans la première enfance, distend le pédicule vasculaire et dilate considérablement la loge splénique ; lorsque la rate diminue de volume, elle s'affaisse à la partie la plus déclive de cette loge n'étant plus retenue ni par ses ligaments, ni par son pédicule vasculaire.

Aussi doit-on tenir compte de ce phénomène pour l'appréciation chiffrée de la dilatation splénique et modifier complètement dans ces cas les notations couramment admises étiquetant de 0 à 5 les splénomégalies.

Ainsi, les sujets dont les rates atteignent la ligne ombilicale, et même la dépassent, méritant de ce fait des côtes de 4 ou de 5, ont effectivement des rates n° 2 et n° 3 qui sont ptosées et ont pivoté autour de leur pédicule.

ERRATUM

N° 6, juin 1935.

Communication de CHAUSSINAUD. — « A propos de l'allergie à la tuberculine des sujets de divers âges vaccinés au B. C. G. par voie buccale ».

page 474, ligne 23 : au lieu de « à une intradermo-réaction de 0 mmg. 02 de tuberculine ».

lire : 0 mmg. 2.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD